

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ OLGULARINDA
ADMA, NO VE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ

Dr. Murat ALTUNTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Figen ATALAY

ZONGULDAK

2010

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ OLGULARINDA
ADMA, NO VE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ

Dr. Murat ALTUNTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Figen ATALAY

ZONGULDAK

2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

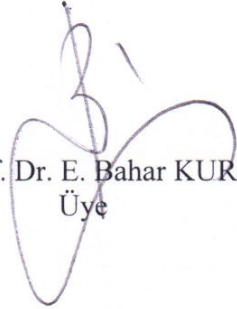
Tez Başlığı : Pulmoner Emboli Olgularında ADMA, NO ve Homosistein Düzeyleri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Murat ALTUNTAŞ

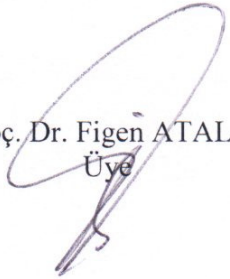
Tez Savunma Tarihi: 08/03/2010

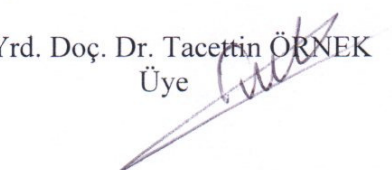
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Figen ATALAY


Prof. Dr. Müge Meltem TOR
Jüri Başkanı

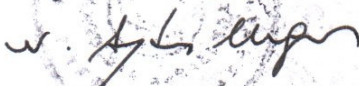

Prof. Dr. E. Bahar KURT
Üye


Doç. Dr. Remzi ALTIN
Üye


Doç. Dr. Figen ATALAY
Üye


Yrd. Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK
Üye

UYGUNDUR
08/03/2010


Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem TOR, Doç. Dr. Levent KART, Doç. Dr. Remzi ALTIN, Yrd. Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez danışmanım olan ve bu çalışma süresinde benim için yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Figen ATALAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ, Prof. Dr. Deniz AKDUMAN, Doç. Dr. Oktay ERDEM'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU ve tezimin istatistik çalışmaları boyunca yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Füzan KÖKTÜRK'e,

Tezimde bana yardımcı olan Doç. Dr. Görkem MÜNGAN, Yrd. Doç. Dr. Murat CAN, Doç. Dr. Mustafa AYDIN ve Doç. Dr. Mehmet Ali ÖZER'e teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum Uzm. Dr. Yalçın DUTKUN, Uzm. Dr. Muhammed E. AKKOYUNLU, Uzm. Dr. Hakan TANRIVERDİ, Uzm. Dr. Suna AKBULUT, Uzm. Dr. Hüseyin ADIYAMAN, Uzm. Dr. Fatma ERBOY ve halen çalışmakta olduğum asistan arkadaşlarım Dr. Olgun KESKİN, Dr. Cevahir ÇELİK, Dr. Fırat UYGUR, Dr. Ayşegül TOMRUK, Dr. Çiğdem ÖZBEY, Dr. Nurcan AYVAZ, Dr. Elif GEREDİLİ, Dr. M.Ömer SOYLU'ya teşekkür ederim.

Solunumsal yoğun bakım ünitesi ve göğüs hastalıkları servisinde çalışan hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma ve tezimin düzenlenmesinde emeği geçen Murat HAMARAT'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen ve her koşulda yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Murat ALTUNTAŞ

ZONGULDAK, 2010

ÖZET

Murat Altuntaş, Pulmoner Emboli Olgularında ADMA, NO ve Homosistein Düzeyleri. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2010.

Pulmoner tromboembolide (PE) pulmoner hipertansiyon varlığı hastalığın mortalitesini önemli derecede arttırmaktadır. Pulmoner arter basınç artışı nedenlerinden birisi de güçlü vazodilatatör etkili nitrik oksitin (NO) etkinliğinin azalması olarak kabul edilmektedir. 01 Mart 2009 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde yaptığımız çalışmamızda pulmoner emboli tanısı alan 100 olguda (49 erkek, 51 kadın, yaş ortalamaları 67.2 ± 14.3) tedavi öncesi ve sonrası serum NO, ADMA, Homosistein düzeyleri değerlendirildi. 3 aylık takip ve tedavi sonrasında düzelen ve pulmoner arter basıncı (PAB) normalize olan PE olguları ile pulmoner hipertansiyonu olan olgular arasında bu parametrelerin kötü prognozu tahmin etmede bir belirteç olup olmayacağını araştırıldı. Tedaviye başlanan olgularda mortalite %15 idi. Prognozun belirlenmesinde PAB yüksekliği ($p=0.008$), hipoksemi varlığı ($p<0.001$) ve HDL seviyelerinin düşük ($p=0.042$) olmasının önemli olduğu saptandı. Serum NO, ADMA ve Homosistein düzeylerinin prognostik önemi saptanmadı ($p>0.05$). Akut pulmoner embolide NO'nun düştüğü, ADMA'nın yükseldiği ve tedavi ile NO düzeyinin yükseldiği (33.7 ± 2.3 den 41.5 ± 4.4 'e, $p<0.001$) ve ADMA düzeyinin ise azaldığı (0.64 ± 0.19 den 0.49 ± 0.16 'ya, $p<0.001$); bunun hipoksinin düzelmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Hipoksi derecesi ile ADMA, NO ve Homosistein düzeylerinde değişiklik olmadığı ($p>0.05$) ancak PAB yüksekliğinin beklenildiği gibi orta-ağır hipokside daha yüksek olduğu bulundu (49.3 ± 19.4 , $p=0.009$). Homosistein ve ADMA düzeyleri arasında tedavi öncesi ($r:0.300$ $p:0.016$) ve tedavinin 3. ayında ($r:0.293$ $p:0.039$) literatürlerle uyumlu olarak anlamlı korelasyon saptandı. Aktif sigara içicisi olmamasına, vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri normal olmasına rağmen olgularımızın %58 inde Homosistein düzeyi yüksek bulundu. İlginç olarak normal sınırlarda olmasına karşın ve genel bilinenin aksine vitamin B12 düzeyi kronik tromboembolik grupta yüksek bulunurken tedavi ile düştüğü gözlemlendi (745.2 ± 366.6 den 430.1 ± 285.6 'ya, $p:0.017$) ve bunun kötü prognozun tayininde belirleyici olabileceği bulundu.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, ADMA, NO, Homosistein

ABSTRACT

Murat Altuntaş. ADMA, NO, and Homocysteine Levels in Pulmonary Embolism, Zonguldak Karaelmas University Faculty Of Medicine, Thesis In Pulmonary Medicine, Zonguldak, 2010.

Presence of pulmonary hypertension significantly increases the mortality in pulmonary thromboembolism (PE). Increase in pulmonary arterial pressure (PAP) is found to be correlated with a decrease in NO, a potent vasodilator. In this study, we aimed to analyse pre and post treatment serum NO, ADMA and homocysteine levels in PE patients and evaluate the prognostic value in predicting chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). We enrolled 100 consecutive PE patients (49 males and 51 females, mean age 67.2 ± 14.3) diagnosed at Zonguldak Karaelmas University Hospital between March 2009-December 2009. At 3 months, patients were grouped according to PAP as normal and high. Mortality was found as 15%. Persistent high PAP at 3 months ($p=0.008$), hypoxemia ($p<0.001$) and low serum HDL levels ($p=0.042$) were found to be important prognostic and predictive markers, but serum NO, ADMA and homocysteine levels were not found to have no prognostic or predictive value ($p>0.05$). We also found that initial NO levels were low and ADMA levels were high, and with treatment NO levels increased (from 33.7 ± 2.3 to 41.5 ± 4.4 , $p<0.001$) and ADMA levels decreased (from 0.64 ± 0.19 to 0.49 ± 0.16 , $p<0.001$), which maybe explained by the reversal of hypoxemia. Hypoxemia level was not correlated with serum ADMA, NO and homocysteine levels ($p>0.05$) but PAP was found to be relatively high in medium-severe hypoxemia group as expected (49.3 ± 19.4 , $p=0.009$). Pretreatment and posttreatment (at 3 months) serum homocysteine and ADMA levels were significantly correlated ($r:0.300$ $p:0.016$ and $r:0.293$ $p:0.039$ respectively). Serum homocysteine levels were high in 58% of our population who were actually nonsmokers, and had normal serum vitamin B12 and folic acid levels. Interestingly, unlike expected vitamin B12 levels were high in CTEPH patients, the levels decreased with treatment (from 745.2 ± 366.6 to 430.1 ± 285.6 , $p:0.017$) which maybe interpreted as a bad prognostic factor.

Keywords: Pulmonary embolism, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, ADMA, NO, Homocysteine

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Tromboembolide Epidemiyoloji.....	3
2.2. Pulmoner Tromboembolide Risk Faktörleri	3
2.2.1. Hiperhomosisteinemi	5
2.3. Patogenez	5
2.4. Klinik	7
2.5. Tanı Yöntemleri	9
2.5.1. Laboratuvar Bulguları	10
2.6. Tedavi.....	14
2.6.1. Antikoagülan Tedavi.....	15
2.6.2. Trombolitik Tedavi	16
2.6.3. Cerrahi Tedavi - Pulmoner Embolektomi	17
2.6.4. Vena Kava Filtresi.....	18
2.6.5. Pulmoner Embolide Uzun Süreli Antikoagülasyon ve Sekonder Profilaksi	18
2.6.6. Profilaksi Süresi	19
2.7. Prognoz	20
2.8. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH).....	20
2.8.1. Doğal Öykü	20
2.8.2. Patofizyoloji	21
2.8.3. Klinik ve Fizik Muayene.....	22
2.8.4. Tanı Yöntemleri	23

2.8.5. Tedavi.....	24
2.9. Nitrik Oksit	25
2.9.1. Genel Bilgi	25
2.9.2. Solunum Sistemi ve Akciğer Fizyolojisinde NO	29
2.9.3. Nitrik Oksitin Biyosentezi	30
2.9.4. Nitrik Oksitin Biyolojik Etkileri	31
2.9.5. Nitrik Oksidin Tedavideki Yeri	32
2.10. Metil Arjininler	33
2.10.1. Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri	33
2.10.2. ADMA	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Total Nitrat Ölçümü	41
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER	84
Ek 1: Etik Kurul Onayı	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
APCR	: Aktive protein C rezistansı
AT	: Antitrombin
DDAH	: Dimetilarjinin Dimetil Amino Hidrolaz
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
EKO	: Ekokardiyografi
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LV	: Sol ventrikül
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PAB	: Pulmoner arterial basınç
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor type-1
PCO ₂	: Parsiyel arterial karbondioksit basıncı
PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PO ₂ :	: Parsiyel arterial oksijen basıncı
PRMT	: Protein Arjinin Metil Transferaz
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
RV	: Sağ ventrikül
t-PA	: Tissue- type plasminogen activator
UFH	: Unfraksiyone heparin
V/P	: Ventilasyon perfüzyon
VTE	: Venöz tromboemboli
vWF	: Von Willebrand faktördür

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Pulmoner Emboli İçin Risk Faktörleri.....	4
Tablo 2: Pulmoner embolide patofizyolojik sonuçlar ve klinik bulgularla ilişkisi.....	7
Tablo 3: Wells Klinik Olasılık Skorlaması.....	9
Tablo 4: Geneva skorlaması.....	9
Tablo 5: Pulmoner tromboembolide görülen akciğer grafisi bulguları.....	10
Tablo 6: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda etiyolojik faktörler.	20
Tablo 7: Nitrik oksit salınımını düzenleyen enzimler.....	27
Tablo 8: Serum deproteinizasyonu.	42
Tablo 9: Total nitrat çalışma yöntemi.	43
Tablo 10: Pulmoner Emboli tanılı hastaların demografik verileri.	45
Tablo 11: Pulmoner Emboli tanılı hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar verileri.....	45
Tablo 12: Pulmoner arter basıncı (PAB) normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastaların demografik verileri.....	46
Tablo 13: Pulmoner arter basıncı normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastaların laboratuvar parametreleri.....	47
Tablo 14: Pulmoner arter basıncı normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastalarda tedavi öncesi ADMA, NO, Homosistein, Vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri.	47
Tablo 15: Antikoagülan tedavi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında ADMA, NO, Homosistein, Vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri.48	
Tablo 16: Pulmoner arter basıncı normal olan olgular ile KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında ADMA, NO, Homosistein düzeyleri.	48
Tablo 17: Pulmoner arter basıncı normal olan olgular ile KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi laboratuvar verileri.....	49
Tablo 18: Pulmoner arter basıncı normal olan olgular ile KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavinin 3. ayındaki Vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri.....	50

Tablo 19: Pulmoner arter basıncı yüksek olup KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında vitamin B12, ADMA düzeyleri.....	50
Tablo 20: Pulmoner arter basıncı normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastalarda hipoksi düzeylerine göre laboratuvar verileri.....	51
Tablo 21: Tedavi öncesi NO, Homosistein ve D-dimer düzeylerinin ADMA ile korelasyonları.....	52
Tablo 22: Tedavinin 3. ayında NO ve Homosistein düzeylerinin ADMA ile korelasyonları.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Nitrik oksit kaynakları ve oluşumu.....	29
Şekil 2: Nitrik oksitin inflamasyondaki rolü.....	30
Şekil 3: Arjinin ve metil arjinin türevleri ve oluşumları.....	34
Şekil 4: ADMA metabolizması.....	36
Şekil 5: Yüksek ADMA seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiş hastalıklar.....	37
Şekil 6: Pulmoner tromboembolili hastalarda tanı algoritması.....	40
Şekil 7: Tedavi öncesi ADMA – Homosistein ilişki grafiği.....	52
Şekil 8: Tedavinin 3. ayında ADMA – Homosistein ilişki grafiği.	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) sık görülen, tanısında zorlanılan ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Venöz tromboemboli (VTE) her 1000 kişiden 1-2'sinde görülen oldukça sık karşılaşılan bir hastalıktır. Kardiovasküler hastalıklar arasında iskemik kalp hastalıkları ve inmeden sonra 3. sırayı alır. Genel olarak alt ekstremitte ve pulmoner arterlerde görülmekle birlikte daha nadir olarak retinal venler, intraabdominal venler, üst ekstremitte venleri, santral sinir sistemi venleri de tutulabilir (1).

PTE, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombus veya trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır (2).

PTE ciddi ve potansiyel olarak ölümcül seyreden bir hastalıktır. PTE'de ortaya çıkan klinik tablo gözden kaçabilecek kadar silik olabileceği gibi masif embolizm denilen ani ölümlere neden olan klinik tablo ile de ortaya çıkabilir.

Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi sonucunda gelişen kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH); uzun süreli nedeni açıklanamayan nefes darlığı ve egzersiz kapasitesinde azalma ile karakterize PTE'nin daha az sıklıkta görülen klinik formlarından biridir. İnsidansı çeşitli yayınlarda % 0.1–3.8 arasında bildirilmiştir (3,4) ve prognozu kötüdür. Pulmoner hipertansiyon varlığı hastalığın mortalitesini önemli derecede arttırmaktadır. Pulmoner arter basınç artış nedenlerinden birisi de güçlü vazodilatör etkili nitrik oksit (NO) etkinliğinin azalması olarak kabul edilmektedir. Kronik hipoksiye sekonder pulmoner hipertansiyon nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin artmış pulmoner ekspresyonu ile birliktedir. Buna rağmen bu hastalıkta nitrik oksit pulmoner üretiminin azalmış olduğu gösterilmiştir. NO sentezini regüle eden NOS enziminin aktivitesi ise endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) molekülü ile düzenlenmektedir. ADMA'nın NO'nun endojen inhibitörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5).

NO, ADMA ve homosistein düzeylerindeki değişimler tespit edilerek PTE hastalarında KTEPH'a gidişte bu parametrelerin etkili olup olmadığı konusunda aydınlatıcı ipuçlarına ulaşılabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın amacı tedavi öncesi ve sonrası NO, ADMA, Homosistein düzeyleri değerlendirilerek, 3 aylık takip ve tedavi sonrasında tam düzelen pulmoner emboli tanılı olgular ile pulmoner hipertansiyonu olan olgular arasında bu parametrelerin kötü prognozu tahmin etmede bir belirteç olup olmayacağını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombus veya trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde yerinden kopan trombus veya kopan parçasına bağlı gelişmekte (% 90'nın üzerinde), diğer trombus dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (1, 2).

PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.

2.1. Pulmoner Tromboembolide Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (6,7). VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (6,7).

2.2. Pulmoner Tromboembolide Risk Faktörleri

Klinik olarak ortaya çıkan PTE'nin % 90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanır. DVT'lerin 2/3'ü sessiz kalmakta ve gözden kaçmaktadır (8). PTE tanısı konmuş hastalarda yapılan ultrasonografik bir çalışmada olguların % 29'unda derin venlerinde trombus bulunmuştur (9).

Pulmoner tromboembolide risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Pulmoner Emboli İçin Risk Faktörleri.

Çevreye ait faktörler • Uzun süren hava yolculuğu • Obezite • Sigara içiciliği • Hipertansiyon • İmmobilite
Doğal nedenler • İleri yaş
Kadınlara ait sağlık sorunları • Oral kontraseptifler, sadece progesteron içeren ve özellikle üçüncü kuşak ilaçlar • Gebelik • Hormon replasman tedavisi
Medikal hastalıklar • Önceden geçirilmiş PTE yada DVT • Kanser • Konjestif kalp yetmezliği • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Diabetes mellitus • İnflamatuvar barsak hastalığı • Antipsikotik ilaç kullanımı • Kronik santral venöz katater • Kalıcı pacemaker • İnternal kardiyak defibrilatör • Kol parazisi ile birlikte inme • Yoğun bakım yada hastaneye tekrarlayan yatış • Variköz venler
Cerrahi • Travma • Ortopedik cerrahi, özellikle total kalça replasmanı, total ayak replasmanı, kırık bacak cerrahisi, ayak artroplasti • Genel cerrahi, özellikle kanser için • Jinekolojik ve ürolojik cerrahi, özellikle kanser için • Nörocerrahi, özellikle beyin tümörleri için kraniyotomi
Trombofili • Faktör V Leiden mutasyonu • Protrombin gen mutasyonu • Hiperhomosisteinemi(metiltetrahidrofolat redüktaz mutasyonu dahil) • Antifosfolipid antikor sendromu • Antitrombin III, Protein C yada S eksikliği • Faktör VIII yada XI' in yüksek konsantrasyonu • Lipoprotein(a)' nın yüksekliği
Trombotik olmayan etkenler • Hava • Amniotik sıvı • Kemik fragmanları, kemik iliği • Yağ • Sement • Partiküller (intravenöz ilaç kullanımı sonucunda saç, talk gibi)

2.2.1. Hiperhomosisteinemi

Hem arteriyel hemde venöz tromboza neden olduğu ispatlanmış tek kalıtsal trombofili nedenidir. Hiperhomosisteinemi değişik mekanizmalar ile tromboz gelişimini tetiklediği düşünülmektedir; süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijenlerin yapımına neden olarak endotel hücrelerini etkilediği; düz kas hücrelerine etki ederek proliferatif cevaba neden oldukları ve kollagen yapımını artırdıkları; monositlerde doku faktörü yapımını artırarak, edinsel aktive protein C (APC) direnci oluşturarak ve trombositlerde tromboksan sentezini artırarak pıhtılaşma sistemini etkiledikleri konusunda in vitro çalışmalar mevcuttur (10). Hiperhomosisteinemi PTE için ispatlanmış bir risk faktörüdür ve trombotik risk artışı (yaklaşık olarak 2-4 kat) ile ilişkilidir (11).

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda homosisteinin serum seviyesi yükselmiştir, homosistein metabolizmasında vitamin B12'nin rolü nedeniyle genellikle vitamin replasmanı ile normale döner. Hiperhomosisteinemi myokardiyal infarktüs, inme ve venöz tromboziste artmış risk ile ilişkilidir (12). Buna rağmen, vitamin B12 eksikliği olan hastalarda hiperhomosisteinemi ve trombotik komplikasyonların gelişimi net değildir (13).

Plazma homosisteinin konsantrasyon yüksekliği arteriyel hastalıklar ile ilişkilidir (14) ve folik asit, vitamin B12 yada vitamin B6 eksikliği bu durumu yansıtmaktadır (15). B vitaminleri ve vasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalarda folik asit ve vitamin B12'nin düşük seviyeleri aterosklerozlu hastalarda sık görüldüğü ve kardiovasküler hastalıklarda risk artışına neden olduğu gösterilmektedir (16).

2.3. Patogenez

PTE'ye yol açan en önemli neden olan venöz trombüsün oluşumunda üç önemli faktör söz konusudur. Bunlar venöz staz, kanın pıhtılaşma eğiliminde artma (hiperkoagülabilité) ve damar endotel hasarıdır. Bu mekanizma ilk kez 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. Venöz staz trombüs oluşumunda en önemli faktördür (17,18).

PTE'nin patofizyolojik etkileri hem pulmoner arter sisteminde mekanik tıkanıklığa hem de vazoaaktif ve bronkoaktif mediyatörlerin salınmasına bağılıdır. Mediyatör salınmasında temel nokta akciğerde trombosit degranülasyonudur. Trombosit degranülasyonu sonucu açığa çıkan mediyatörler; prostoglandinler, katekolaminler, serotonin ve histamindir. Bunlar bronkokonstrüksiyonla birlikte pulmoner arterde vazokonstrüksiyona neden olurlar. Vazokonstrüksiyon öncelikli etki olup ventilasyon/ perfüzyon bozukluğu ile sonuçlanır (19).

PTE'nin patofizyolojik etkileri şunlardır:

- 1) Vasküler tıkanıklıktan dolayı pulmoner vasküler direncin yükselmesi
- 2) Vasküler tıkanıklık sonucu oluşan alveolar ölü boşluğun artması nedeniyle gaz değişiminin bozulması ve hipokseminin oluşması
- 3) Gaz değişim yüzeyinin kaybına bağılı karbonmonoksit transferinin bozulması
- 4) Refleks stimülasyona cevap olarak alveolar hiperventilasyonun oluşması
- 5) Bronkokonstrüksiyondan dolayı hava yolu direncinde artış
- 6) Akciğer ödemi, akciğer hemorajisi ve sürfaktan kaybı ile pulmoner kompliansta azalma meydana gelir (20).

Arteriyel pO_2 'nin düşmesi (hipoksemi) ve alveolo-arteryel oksijen gradiyentinde artma en sık görülen gaz değişim bozukluklarıdır.

Tablo 2: Pulmoner embolide patofizyolojik sonuçlar ve klinik bulgularla ilişkisi.

Patofizyolojik sonuç	Klinik bulgular ve görülme sıklığı
Hemodinamik	
· Kardiyak debide düşme	Çarpıntı (%20) Taşikardi (%40) Hipotansiyon (%5)
· Pulmoner vasküler dirençte artma Vasküler obstruksiyon Nörohümorale ajanlar Pulmoner arteriyel baroreseptörler	Pulmoner hipertansiyon- P2 sertleşmesi Sağ kalp dilatasyonu ve hipokinezisi Triküspit regürjitasyonu; boyun ven dolgunluğu Sağ kalp yetmezliği
Solunumsal olaylar	
· Alveoler hiperventilasyon · İritan reseptörlerin refleks stimülasyonu · Havayolu direncinde artma · Bronkokonstriksiyon · Akciğer kompliyansında azalma Akciğer ödemi Akciğer hemorajisi Sürfaktan kaybı · Ventilasyon perfüzyon oranında bozulma Alveoler ölü boşluk artışı Sağ sol şant	Ateş (%15) Öksürük (%10) Göğüs ağrısı; plöretik (%40), substernal (%15) Takipne (%60) Hipokapni (%80) ; dispne (%60) Solunumsal alkaloz (%90) Hemidiyafragma yüksekliği (%30) ; raller (%20) Konsolidasyon ; plevral effüzyon (%40) Hemoptizi (%10) Atelektazi (%30) Hipoksemi (%80) Siyanoz (%15)

2.4. Klinik

Pulmoner embolide klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezerv durumuna göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok olabilir (2,21). Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece PTE'ye spesifik değildir.

Dolayısı ile tek başına klinik yaklaşım pulmoner emboli tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (22).

Pulmoner tromboemboli hastaları klinik olarak üç grupta incelenir:

1) Masif tromboemboli: Dolaşımsal kollapsa yol açacak kadar büyük bir embolinin santral pulmoner artere yerleşerek pulmoner damar yatağının büyük kısmından geçen kan akımının durması halidir. PTE'nin ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Genel olarak bu etkilerin oluşması için pulmoner arteriyal dolaşımın % 40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir (23). Masif PTE'ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon, yeni başlamış aritmi, sepsis veya hipovolemi olmaksızın sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır (24). Masif PTE tüm PTE olgularının % 5'inde görülür ve mortalitesi % 40 civarındadır (23).

2) Akut pulmoner infarktüs: PTE'lilerin % 10'unda pulmoner infarktüs oluşur. Akut başlangıçlı ciddi plevral ağrı, nefes darlığı ve hemoptizi ile karakterizedir. İnfarktüsle birlikte sıklıkla hemorajik plevral effüzyon gelişir (25).

3) İnfarktüssüz PTE: Daha hafif bir klinik olan submasif PTE oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal sistemik hemodinami şeklinde görülür. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Tanı ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (23).

Küçük trombüslerin neden olduğu tekrarlayan emboliler sonucu kronik pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Uzun süreli nedeni açıklanamayan nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda düşünülmelidir (25).

Pulmoner embolide klinik skorlama: PTE kuşkusu 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. Bu amaçla iki skorlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan ilki; Wells skorlaması olup, "Canadian" skorlaması olarak da bilinir (Tablo 4). İkinci skorlama ise modifiye Geneva skorlamasıdır (Tablo 5).

Tablo 3: Wells Klinik Olasılık Skoruması.

Değişken	Puan
DVT semptom/bulguları	3
Muhtemel PTE tanısı	3
Kalp hızı>100	1.5
4 hafta öncesinde immobilizasyon/cerrahi	1.5
Geçirilmiş DVT/PTE	1.5
Hemoptizi	1
Malignite	1
Toplam puan <2 2-6 >6	Test olasılığı Düşük Orta Yüksek

Tablo 4: Geneva skoruması.

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
1 hafta içinde cerrahi yada ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı :75-94/dakika	3
Kalp hızı :>95/dakika	5
Bacanın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacadaki ödem-şişlik	4
Toplam puan 0-3 puan 4-10 puan ≥11 puan	Test olasılığı Düşük Orta Yüksek

2.5. Tanı Yöntemleri

PTE'nin tanısı klasik semptom ve bulguların çoğu vakada olmaması nedeniyle çok zordur. PTE, önceden kardiyak rezervi çok iyi olan sağlıklı hastalarda silik bulgular ile ortaya çıkabilir. İleri yaşta, akut koroner sendrom yada KOAH ekzesarbazyonu gibi diğer hastalıklarda PTE maskelenebilir.

2.5.1. Laboratuvar Bulguları

D-dimer: D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (26). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (27,28). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (28).

D-dimer serumda kantitatif (ELISA ve turbidimetrik yöntemler) ve kalitatif (Mikrolateks, Red cell aglütinasyon, klasik Lateks aglütinasyon testi) yöntemlerle ölçülmektedir (28-30).

D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır (31,32,36-38). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlar) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (28).

Arteryal kan gazı: Alveoloarteryal oksijen gradiyentinin ölçülmesi ve hipoksemi için arteryal kan gazı PTE'nin araştırılmasında temel araçtır. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (31,32). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir.

Akciğer grafisi: Pnömoni, pnömotoraks, kosta kırığı ve KKY'nin tanısını koymada kullanılabildiği için daha çok ayırıcı tanıda faydalıdır. Akciğer grafisi PTE'li hastaların yaklaşık % 24'ünde normal iken %76'sında ise anormaldir.

Tablo 5: Pulmoner tromboembolide görülen akciğer grafisi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral sıvı
Plevra tabanlı opasite(hampton hörgücü)
Diyafragma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventriküler belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı(Westermark işareti)

Elektrokardiografi (EKG): Akut PTE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler sağ ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. Pulmoner embolinin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir, ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PTE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artışına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S1Q3T3) dalgası oluşur. Akut PTE'li hastalarda normal bir EKG çok nadirdir (33).

Ekokardiyografi (EKO): Noninvaziv tanı yöntemi olması ve birçok merkezde acilen uygulanabilir olması nedeniyle PTE tanısında EKO kullanımı yararlıdır. EKO'nun PTE şüphesi olan hastalarda teşhis amaçlı olarak rutin kullanımı önerilmemekte ancak PTE tanısı konmuş hastalarda klinik riskin belirlenmesi ve prognozun belirlenmesinde daha faydalı olduğu belirtilmektedir (34).

PTE'li olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Ekokardiyografi masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombus varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı ve triküspit yetmezliği PTE'li hastaların EKO'sunda gözlenebilecek değişikliklerdir (35,36). Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (37,38).

Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (39).

Ekokardiyografide RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (40). Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombuslar ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (37,38). Ekokardiyografi,

şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

Spiral Bilgisayarlı Tomografisi (BT): Halen birçok merkezde Spiral BT ile yapılan pulmoner anjiyografi, PTE şüpheli olguların değerlendirilmesinde birincil tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle mediastinal ve parankimal yapıların değerlendirilmesinin yanısıra trombüsün direkt görüntülenmesi de mümkündür. Çoğu olguda kontrast madde ile pulmoner arterler mükemmel vasküler görüntülenmesine rağmen konvansiyonel Toraks BT'nin tanısallık sınırlılığı, pulmoner arterin distal dallarındaki küçük embolileri saptamadaki başarısızlığıdır. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar.

BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (41,42). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir (43).

Radyonüklid inceleme-Ventilasyon Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi: Pulmoner emboli şüpheli hastalar için geleneksel görüntüleme testi V/Q sintigrafisidir. Perfüzyon için Tc-99 m ile işaretli makroagregat albumin, ventilasyon için xenon 133 kullanılır. Bu yöntemde tamamen normal bir perfüzyon olması halinde PTE dışlanabilir (44). PTE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defekt) görülmesidir. Küçük mismatch defekt bir segmentin % 25'inden azında, orta mismatch defekt bir segmentin % 25-75'i arasında, geniş mismatch defekt ise bir segmentin % 75'inin üstünde etkilendiği defektir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PTE tanısında pulmoner anjiyografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PTE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur.

Parankimal akciğer hastalıklarında ise hem perfüzyon hem de ventilasyon defekti görülür (match defekt) (45).

Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (46). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin

pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur.

Pulmoner Anjiyografi: PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir.

PTE için primer bulgular; tam tıkanıklık olmadan santral veya periferik lümen içi radyolüsensinin görülmesi, distal uçta kan akımına izin vermeyen lümen içi radyolüsensinin bulunmasıdır. Sekonder bulgular; lümen içi dolum defekti görülmeden pulmoner arterdeki ani sonlanma ile oligemi ve avasküler alanlar, arteryel fazın uzun sürmesi, ince kıvrımlı periferik damarlar ve azalmış vasküler dallanma şeklinde görülen asimetrik perfüzyon defektidir. Kronik PTE’de damar duvarında düzensizlik, arteryel ağ ve damar çapında azalma görülür (47)

Pulmoner anjiyografinin endikasyonları (20):

- a) Sintigrafinin tanısal olmadığı ve DVT’nin saptanamadığı olgularda yüksek klinik şüphenin olması
- b) Klinik ve sintigrafik olarak PTE ihtimali yüksek olup, antikoagülan tedavi ile kanama riskinin yüksek olması
- c) Masif PTE olasılığının olması durumunda trombolitik tedavi, pulmoner embolektomi veya inferior vena kava’ya filtre yerleştirilmesinin planlanması durumunda.

Pulmoner anjiyografinin relatif kontrendikasyonları; allerji, böbrek yetmezliği, sol dal bloğu, ciddi konjestif kalp yetmezliği, ciddi trombositopeni ve şiddetli pulmoner hipertansiyondur (46).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): PTE araştırılmasında kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir (48). Pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Pulmoner anjiyografi ile ispatlanmış PTE olgularında MRG’nin sensitivitesi % 95-100 iken spesifitesinin % 75-100 olduğu belirtilmektedir (49). Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. MRG’nin DVT’nin tanısında mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gibi bazı çekici avantajları bulunmaktadır. BT incelemesinde olduğu gibi MRG ile PTE’den başka durumların saptanması da V/Q

sintigrafisine göre başlıca avantajıdır. Bacakların, pelvis ve akciğerlerin tek bir seansta görüntülenmesi ile hastanın VTE yelpazesinde yer alan tümör patolojileri açısından taranması gibi ek avantajları vardır (50). Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği spiral BT'den düşüktür (51). Bazı merkezlerde PTE tanısı için MRG kullanılmakla birlikte MRG'nin rutin kullanımı önerilmemektedir.

Derin Ven Trombozu İçin Tanı Yöntemleri: Tanıda en güvenilir yöntem venografidir. Uygulanması zor ve olguların %10-20 sinde değerlendirme hataları yapılmasına karşın venografi ve renkli doppler ultrasonografik inceleme derin bacak ve pelvis venalarındaki pıhtıyı saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyoizotop maddelerle işaretlenmiş fibrinojen testleri ve impedans pletismografisinin bazı kısıtlayıcı yönleri olup belli merkezlerde yapılabilmektedir.

2.6. Tedavi

Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

- a. Antikoagülan tedavi:** Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler.
- b. Reperfüzyon tedavisi:** Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi
- c. Vena kava inferior filtreleri:** Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir.

PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak tanımlanması tedavi seçeneklerini ve prognozu belirler.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde; hemodinamik durum klinik olarak değerlendirilir. Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri ve miyokard hasarı belirteçleri olanaklar ölçüsünde araştırılır.

Antikoagülasyonun iki mutlak kontrendikasyonu vardır. Bunlar aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş spontan intrakranial kanamadır (52). Bu durumda cerrahi veya mekanik tedavi yöntemleri düşünülmelidir.

2.6.1. Antikoagülan Tedavi

Antikoagulan uygulamasının hedefleri, ölümü ve kabul edilebilir oranlarda kanama komplikasyonları olanlarda tekrarlayan vakaları engellemektir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalmaya neden olur.

A. Standart heparin (UFH): Standart heparin, antikoagülan aktivitesini Trombin, Faktör XIIa, Faktör XIa, Faktör Xa, Faktör IXa'yı inhibe eden antitrombin III'ün aktif kısmına bağlanarak gösterir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır. Akut masif emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH ile İ.V. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir.

B. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. UFH'den farkları, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir.

UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat).

Klirensleri dozdan bağımsızdır. DMAH'ler protrombin zamanı (PT) ve aPTT'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Uzun süreli kullanımlarda UFH'ya göre trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür.

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'lerin en az UFH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (53,54). DMAH'ler subkutan yolla ve sabit dozlarda uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur.

C. Fondaparinuks: Fondaparinuks aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Antitrombin III'e selektif olarak bağlanan fondaparinuks, Faktör

Xa'nın antitrombin III ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat artırarak koagulasyon kaskadını bloke ederek hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Fondaparinuxs, trombini inaktive etmez ve trombosit fonksiyonları üzerinde bilinen etkisi yoktur. Fondaparinuxsa bağlı trombositopeni hiç bildirilmemiştir. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz S.C. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Fondaparinuxs hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (55).

D. Oral Antikoagülanlar: K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç sodyum warfarindir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler.

UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagülanların eklenmesi uygun olur. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan oral antikoagülan ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni oral antikoagülanların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan protein C ve protein S'i de inhibe etmeleridir. Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat).

İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagülan etkisi izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (56).

Warfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. Teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontrendikedir. Emziren annelerde süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir.

2.6.2. Trombolitik Tedavi

Pulmoner tromboemboli olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk

24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmenin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (57).

Trombolitik tedavi için ana endikasyon, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği masif pulmoner embolizmdir (58,59).

Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin varlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir (21,58,60).

Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir (44,61).

Masif embolizmin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir.

Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları ; aktif kanama varlığı, hemorajik veya orjini bilinmeyen inme, son altı ay içinde iskemik inme, santral sinir sistemi tümörleri, son üç hafta içinde major travma, cerrahi girişim veya kafa travmasıdır.

Tedavi verilen olguların yaklaşık %3'ünde kanama komplikasyonu görülür (57,62,63). Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Eğer intrakraniyal kanamadan kuşkulaniyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır.

2.6.3. Cerrahi Tedavi - Pulmoner Embolektomi

Pulmoner embolektomi, sistemik arteriyel hipotansiyon ya da sağ kalp yetersizliğine yol açan ve trombolitik tedaviye rağmen ilk bir saat içinde hemodinamisi düzelmeyen masif PTE olgularında veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon varsa uygulanır (58,64). Cerrahi dışında kateter aracılığı ile perkütan olarak da yapılabilir (65). Kısmen tıkanmış pulmoner gövde ya da majör pulmoner arterleri açmak için

kullanılan perkütan teknikler, yüksek riskli PTE'nin bazı kritik durumlarında hayat kurtarıcı olabilir(66,67).

Bu mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik tedavi kombine olarak uygulanabilmektedir (68). Son yıllarda balon anjioplasti yöntemleri de kullanıma girmiştir.

Kateter teknikleri ile başarı sağlanamayan durumlarda normotermik kardiyopulmoner by-pass altında cerrahi embolektomi uygulanmalıdır. Cerrahi embolektomide mortalite %25-60 arasındadır. Embolektomi öncesi kardiyak arrest öyküsü olan masif emboli olgularında ise mortalite %70-80'e yükselmektedir (69,70).

2.6.4. Vena Kava Filtresi

Filtreler; kalıcı ve geçici çıkarılabilir filtreler olarak iki tiptedir. Vena kava inferior (VKİ) filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir.

Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKİ filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı, buna karşılık pulmoner emboli mortalitesini ya da nüks oranlarını değiştirmedeği saptanmıştır (71-73).

VKİ filtreleri için başlıca endikasyonlar (58); Yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığı ve antikoagülan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesidir.

2.6.5. Pulmoner Embolide Uzun Süreli Antikoagülasyon ve Sekonder Profilaksi

Venöz tromboembolizm antikoagülan tedavi altındayken bile nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Hastaların %50 sinden fazlasında altıncı ayda bile rezidüel trombüs varlığı gösterilmiştir (74). Uzun süreli oral antikoagülan uygulandığında nüks riski %90 oranında azalmaktadır (75). Nüks oranları tedavi süresince düşük kalırken, tedavi sonrası ilk altı ayda en yüksek olmak üzere, sonraki yıllarda azalarak devam eder (76-79). Pulmoner tromboembolizm nüksünü, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gibi PTE'nin önemli

komplasyonlarını önlemek amacıyla antikoagulan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma “sekonder profilaksi” denir.

Tedavi sonrası nüks riski, uzun süre DMAH kullananlarda, oral antikoagulan kullananlara göre daha azdır. Fraksiyone olmamış heparin ve DMAH’ler PTE nüksünü önlemede eşit etkiye sahiptir (80). Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagulanlar kullanılır.

2.6.6. Profilaksi Süresi

Uzun süreli antikoagulan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de artırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir. İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik, cerrahi veya travma gibi reversibl ya da geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilir. Bu hastalarda antikoagulan tedavinin uzatılması nüks azaltılması açısından daha fazla yarar sağlamaz (81,82).

İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (83).

Lupus antikoagulanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) oral antikoagulan kullanımı için adaydırlar (84).

İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir (85).

Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagulan kullanılmalıdır. Kanama riski nedeniyle ilk 3-6 ayda oral antikoagulan yerine DMAH kullanılması önerilir. Kanama riski yüksek kanserli hastalarda sekonder profilaksi DMAH’ler ile sürdürülebilir (58).

Sekonder profilaksi döneminde venöz Doppler ultrasonografi ile kalıntı (rezidü) trombusün izlenmesi, tedavi süresini belirlemede yol göstericidir. Oral antikoagulan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da kalıntı venöz tromboz varlığı nüks için önemli prediktif faktörlerdir (86).

2.7. Prognoz

PTE tüm hastane ölümlerinin % 5-15'inden sorumludur. Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer (87). Ölüm pulmoner emboli gelişimini takiben ilk üç ay içinde en yüksek orandadır (87).

2.8. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)

Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi sonucunda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon oluşur. Pulmoner vasküler rezistansın artması; ilerleyici pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (3). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon insidansı çeşitli yayınlarda %0.1–3.8 arasında bildirilmiştir (3,4).

Klinisyenler nedeni açıklanamayan nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma bulunan pulmoner hipertansiyonlu olgularda KTEPH'nün akla gelmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (4,88,89). KTEPH etiyolojik faktörleri Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda etiyolojik faktörler.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Derin Ven Trombozu (DVT)2. Pulmoner Emboli3. Hiperkoagülasyona sebep olan hastalıklar4. Akciğerin vasküler hastalıkları5. Antitrombotik faktörlerin kalıtsal eksikliği (Antitrombin III, Protein S, C nin %1-5, Faktör V Leiden mutasyonunun %4)6. Diğer: İlaç bağımlılıkları, konjenital hastalıklar. Splenektomi, IV kalıcı kateter, ventriküloatrial şant, kronik inflamatuvar hastalıklar, polistemia vera gibi (90,91) |
|--|

2.8.1. Doğal Öykü

Başlangıç kronik tromboembolik olay semptomatik yada asemptomatiktir. Klinik kötüleşme sağ ventrikül fonksiyonel kapasitesinin azalmasına paraleldir, sağ ventrikül yetmezliği oluştukça, pulmoner vasküler yataktaki değişmelerle, 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. Kan 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.

2.8.2. Patofizyoloji

KTEPH oluşumunda damar duvarındaki değişimler, kan akımındaki değişimler, pıhtılaşma sistemindeki değişimler ve kronik hipoksi önem taşımaktadır (92-94).

Damar duvarındaki değişimler: Trombüs oluşumunda endotelin antitrombotik ve trombotik, fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki denge rol oynar.

Endotelin antikoagülan özelliğini membrana ilişik heparin benzeri moleküller ve trombomodülin oluşturmaktadır.

Heparin benzeri moleküller dolaylı yoldan etkileyerek, antitrombin III'ün trombini, FXa, FIXa'yı inaktive ederler. KTEPH'lu hastaların %5 -10 unda Antitrombin III, protein C, protein S eksikliği bildirilmiştir. Aktif PC (APC) FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonunda rol oynar. APC rezistansının FV genindeki mutasyonuna bağlı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda %40 oranında APC rezistansı izlenmiştir (94).

Endotelin antitrombotik özelliği endotelde oluşan yaralanmayla bozulur, trombosit agregasyonu, aktivasyonlarıyla serotonin ve mitojenik etkileriyle PGI2 yapımı ve plazminojen aktivitesi baskılanır, doku faktörü serbestleşir (93).

Endotel hücre aktivasyonu ile doku faktörlerinin salınımı artar, trombomodülin- trombin regülasyonu bozulur, protein C, protein S eksikliğiyle profibrinolitik sistem inhibe edilir, NO ve prostasiklin salınımı azalır. Bu özellikler patogeneizde önem taşımaktadır.

Pıhtılaşma sistemindeki değişimler: KTEPH'da pulmoner damar obstrüksiyonu, insitu tromboz, angiogenezis, düz kas hücre proliferasyonu oluşmuştur. Büyüme faktörleri angiogenesis ve remodelingde rol oynar

KTEPH'da kronik hipoksinin etkisi: Kronik hipoksi endotel tabakası, düz kas tabakası ve adventisyada değişimler oluşturur. KTEPH'da kronik hipoksiyle histolojik morfolojik değişimler olur. Küçük pulmoner arter ve arteriollerde, müküler arterlerde, intimada fibrozis oluşur. Pulmoner vasküler endotelde, permeabilite artar. Vasküler tonüs bozulur, antitrombotik özellik azalır. Endotelden salınan en önemli vazoaaktif madde olan ET-I sentezi kronik hipoksi ile artar, düz kas hücresinde kasılma, hücre içi kalsiyum artışı ve vazokonstriksiyon olur.

KTEPH'da kronik hipoksemi; ET yapımını arttırarak, NO salınımını baskılayarak, vasküler tonüsü değiştirerek pulmoner hipertansiyonda etkindir.

2.8.3. Klinik ve Fizik Muayene

Olguların genellikle nonspesifik veya hafif bulgularla başvurması nedeniyle yakınmaların başlaması ile KTEPH tanısının konması arasındaki süre genellikle 2-3 yıldır. Semptomatik veya asemptomatik bir tromboembolik olaydan sonra, aylar veya yıllar süren hiçbir klinik semptomun olmadığı bu “balayı dönemi ” olguların çoğunda görülmektedir (4,95).

Olgular genellikle VTE öyküsü olmaksızın ilerleyici egzersiz dispnesi, hemoptizi ve/veya sağ kalp yetmezliği bulguları ile başvururlar. Bazı olgularda ise bu bulgular VTE öyküsünü takiben gelişir (4,96,97).

Fizik muayene normal olabilir. Sağ kalp yetmezliği, hipertrofisi oluşmadan önce pulmoner odakta II. kalp sesinin pulmoner komponenti artmış ve genişlemiştir. Sağ yetmezlik oluşumuyla da juguler venalar genişler, a ve v dalgaları belirginleşir, S3, triküs pit yetmezlik üfürümü duyulur. Santral yerleşimli trombüslerde, rekanalize

olmaları durumunda akciğer alanlarında oskültasyonda üfürüm duyulur. Hepatomegali, asit, alt ekstremitte ödemi olur.

2.8.4. Tanı Yöntemleri

KTEPH'ye terapötik yaklaşım pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) dan biraz farklıdır. Bu yüzden, açıklanamayan pulmoner hipertansiyon tablosu veren herhangi bir hastada KTEPH'nin olup olmadığını netleştirmek önemlidir.

Ekokardiyografi, pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmesi durumunda sıklıkla kullanılan ilk tanısal araçtır ve pulmoner embolizmden 6 hafta sonra yapılan rutin Ekokardiyografinin KTEPH gelişimi riski olan hastaları tanımlayabileceği belirtilmiştir (98). Sağ ventrikül boyutlarının ölçümü güç olmasına rağmen, interventriküler septumun hareketi, sağ ventrikül kavite boyutları, sağ ventrikül serbest duvar özelliği, triküspit regürjitasyonunu belirler.

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, kompüterize tomografi, MRG, ve pulmoner anjiyografiyi içeren görüntüleme teknolojileri, KTEPH'den şüphelenilen hastaların tanısal takip çalışmasının önemli bir bölümüdür. Uzmanlar arasında, normal ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin KTEPH varlığını dışladığı fikirbirliği oluşmuştur (99-103). Bunun aksine, çoklu bilateral perfüzyon hasarlarının varlığı; pulmoner veno-oklüzif hastalık, pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, fibröz mediastinit, pulmoner vaskülit ya da pulmoner arterlerin sarkomasını içeren diğer şartların benzer bulgulara neden olmasına karşın, KTEPH'u en muhtemel tanı haline getirir (104-107). Eğer sintigrafi belirsiz sonuçlar veriyorsa bir sonraki tanısal basamak genellikle CT anjiyografidir; bu pulmoner arterlerde ekzantrik trombotik materyali, subplevral yoğunluğu ve pulmoner parankimanın karakteristik mozaik attenuasyonunu gösterebilir (107-111). PAH'lı hastalarda, KTEPH'u taklit eden bir durum olan, santral pulmoner arterlerin sekonder trombozunun gelişebileceğini bilmek önemlidir (112). Buna ek olarak; pulmoner arterler ya da pulmoner geniş-damar vaskülitisi içeren neoplazmalar benzer bir CT görüntüsü ile sunulabilir (106,107,113). KTEPH'lu hastalarda, geniş bronşiyal arter kolleteralleri tipik şekilde görünür ve tanısal değeri vardır çünkü kolleteraller, konjenital kalp hastalığı ile

ilişkili bazı vakalar hariç pulmoner hipertansiyonun diğer formlarında nadiren bulunur (114).

MRG, KTEPH'un net tanısını da sağlayabilir, ama bu teknik, bu endikasyonda çok sık kullanılmaz (115). Fakat; kontrastı artırılmış magnetik rezonans anjiyografisi santral tromboembolik lezyonları tümörlerden ayırabilmede çok kullanışlı olabilir (116).

Sağ kalp kateterizasyonu KTEPH tanısında en değerli tanı yöntemlerinden biridir. Uygulama maksimum trombüs rezolüsyonunun olduğu dönemde, embolinin organize olduğu evrede ve antikoagülan tedavinin kesiminden sonraki günlerde yapılır. PAB, pulmoner vasküler rezistans artmıştır, pulmoner wedge basınç normaldir. Pulmoner arter ortalama basıncı prognozda güvenilir parametredir. Sağ atrium basıncında artma, kardiyak indekste azalma, ortalama PAB'ın 30 mmHg den yüksek oluşu kötü prognoz işaretidir.

Pulmoner anjiyografi, KTEPH'ye sahip hastaların değerlendirilmesinde, tanıyı koymak ve ameliyat edilebilirliği değerlendirmek için standart tanısal bir araç olarak kullanılmaktadır (117-119). Pulmoner anjiyografi pulmoner hipertansiyonu doğrulamak, pulmoner venöz hipertansiyonu dışlamak ve hemodinamik bozukluğun derecesini belirlemek için gerekli olan tanısal sağ kalp kateterizasyonu ile beraber uygulanır. Bazı merkezlerde, önce sağ kalp kateterizasyonunu ve ardından pulmoner anjiyografi uygulamak standart bir prosedür haline gelmiştir; böylece hasta için riskleri ve sıkıntıları azaltmaktadır.

2.8.5. Tedavi

Pulmoner endarterektomi antikoagülasyonla beraber kardiyopulmoner fonksiyonları düzelterek prognozu iyileştiren en etkili yöntemdir. Santral trombüslü olgularda düşünülmelidir. Cerrahi kararında şu dört kriterin sağlanmış olması gereklidir (120,121):

1. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre III veya IV. grupta olmak,
2. Preoperatif pulmoner vasküler rezistansın 300 dyn.s.cm-5 dan büyük olması,

3. Santral (ana, lobar veya segmental) pulmoner arterlerde cerrahi ile ulaşılabilir trombüs varlığı,

4. Hastanın ciddi bir komorbiditesinin olmaması.

Endarterektomi konusunda deneyimli merkezlerde cerrahi mortalite %5-12 arasında bildirilmektedir. 5 yıllık sağkalım oranı cerrahi ile %75-80'dir (122,123). Akciğer transplantasyonu sınırlı sayıda KTEPH olgusunda denenmiştir.

Mortalite oranı %20 civarındadır (95). Balon anjiyoplasti ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Medikal tedavi ise ancak aşağıda tanımlanan olgularda yararlı olabilir (124):

1. Belirgin distal tromboembolik hastalık nedeni ile pulmoner endarterektominin uygun olmadığı olgular
2. Hemodinamisinin kötü olması nedeniyle cerrahi açıdan riskli olguların cerrahiye hazırlanması amacıyla
3. Pulmoner endarterektomi sonrası rezidü veya persistan pulmoner hipertansiyonu kalan olgular
4. Postoperatif mortalite riskini arttıran ciddi komorbidite nedeniyle cerrahinin kontrendike olduğu olgular.

Medikal tedavide kullanılan prostanoidler (epoprostenol, iloprost, treprostinil), dual endotelin reseptör antagonisti olan bosentan ve PDE-5 inhibitörü olan sildenafil prognozu iyileştirmektedir (97,124-127).

KTEPH tedavi edilmezse; progresif pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ölümle sonuçlanmaktadır (3). Konvansiyonel destek tedavisi ile beş yıllık sağkalım PAB > 40mmHg olan olgularda %30 iken >50 mmHg olan olgularda %10'dur (128,129).

2.9. Nitrik Oksit

2.9.1. Genel Bilgi

Nitrik Oksit 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.

Nitrik oksidin (NO), endojen endotel kaynaklı vazoregülatör olarak tanımlanmasından beri (130), nitrik oksit sentazdan (NOS) oluşan NO, farklı bir çok hücre tipinde bulunmuştur ve çok çeşitli fizyolojik ve biyolojik fonksiyonu vardır. Pulmoner dolaşım gibi vasküler tonusu da sağlamadaki merkezi rolü, son yüzyılda kapsamlı şekilde araştırılmıştır. NO, membranları kolayca geçebilme özelliği olan, oldukça lipofilik bir molekül olup; L-arjininden, üç nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi (nöronal NOS, indüklenebilir NOS ve endotelyal NOS) tarafından üretilen oldukça reaktif bir moleküldür. Bu izoenzimlere özgü genler kromozom 7 (endotelyal NOS-eNOS), 12 (nöral NOS-nNOS) ve 17 (indüklenebilen NOS-iNOS) üzerinde bulunmuştur (131,132).

Memeli akciğerlerinde tüm üç izoform da bulunur ve bunlar pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunurlar. NO'nun pulmoner dolaşımdaki rolü, NOS'un eksprese edildiği hücre tipine ve bu hücrenin akciğerdeki lokalizasyonuna bağlıdır. Fakat; havayolunun ve akciğerlerin vasküler yapılarının yakınlığından dolayı, damar duvarı, ya da komşu havayolu ve akciğer parankimasından gelen NO, pulmoner vasküler tonun düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Tartışmalı olsa da, eNOS proteini, primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda azalabilir, bu da patolojik lezyonun şiddetiyle ve pulmoner vasküler dirençteki artışla korelasyon göstermektedir (133,134).

Tablo 7: Nitrik oksit salınımını düzenleyen enzimler.

Nitrik oksit sentezleyen enzimler						
NOS izoform	Diğer adı	Salınım	Kaynak	Regülasyon	NO miktarı	Kromozom
Tip 1	nNOS	Devamlı	Sinir hücreleri		Düşük	12
Tip 2	iNOS	İndüklendiğinde	Makrofaj, damar düz kasti, damar endoteli, myokard, endokard, hepatosit, immun hücreler, havayolu epiteli	Kalsiyum bağımlı, Sitokinler, endotoksin, oksidanlar tarafından indüklenme	Yüksek	17
Tip 3	eNOS	Devamlı	Vasküler endotel hücreleri, plateletler, myokard, endokard, mast hücreleri, nötrofiller	Kalsiyuma bağımlı	Düşük	7

Akciğerde, nNOS, havayolu ve vasküler düz kasta olduğu kadar havayolu epitelinin ve pulmoner damarların non-adrenerjik, non-kolinerjik sinir hücresi gövde ve sonlarında bulunur (135-137). iNOS, aynı zamanda havayolu epiteli, havayolu ve vasküler düz kas ve çokça da alveolar ve havayolu makrofajlarında bulunur (135-138). eNOS, baskın olarak vasküler endotelde bulunur ama aynı zamanda havayolu epitelinde de eksprese edilir (139). Hem nNOS hem eNOS, kalsiyuma bağlı belirleyici enzimlerdir, ama iNOS; yüksek seviyede NO üretmek için, çeşitli enflamatuvar araçlarla, kalsiyuma bağlı olmayan bir şekilde indüklenebilir. iNOS özgül sitokinlerin indüklemesi sonrasında fazla miktarda salgılanır. İnterferon-gama, IL-1 b, TNF-a, endotoksin veya egzotoksinlerce indüklenmesi sonucunda NOS-I ve NOSIII'ten (ikisi birlikte, constitutive NOS-cNOS olarak adlandırılmaktadır) 1000 kat daha fazla NO sentezleyebilmektedir. Glukokortikosteroidler bu indüksiyonu ve NO sentezini inhibe eder (131,132). Her üç enzim de L-arjininin L-sitrülline

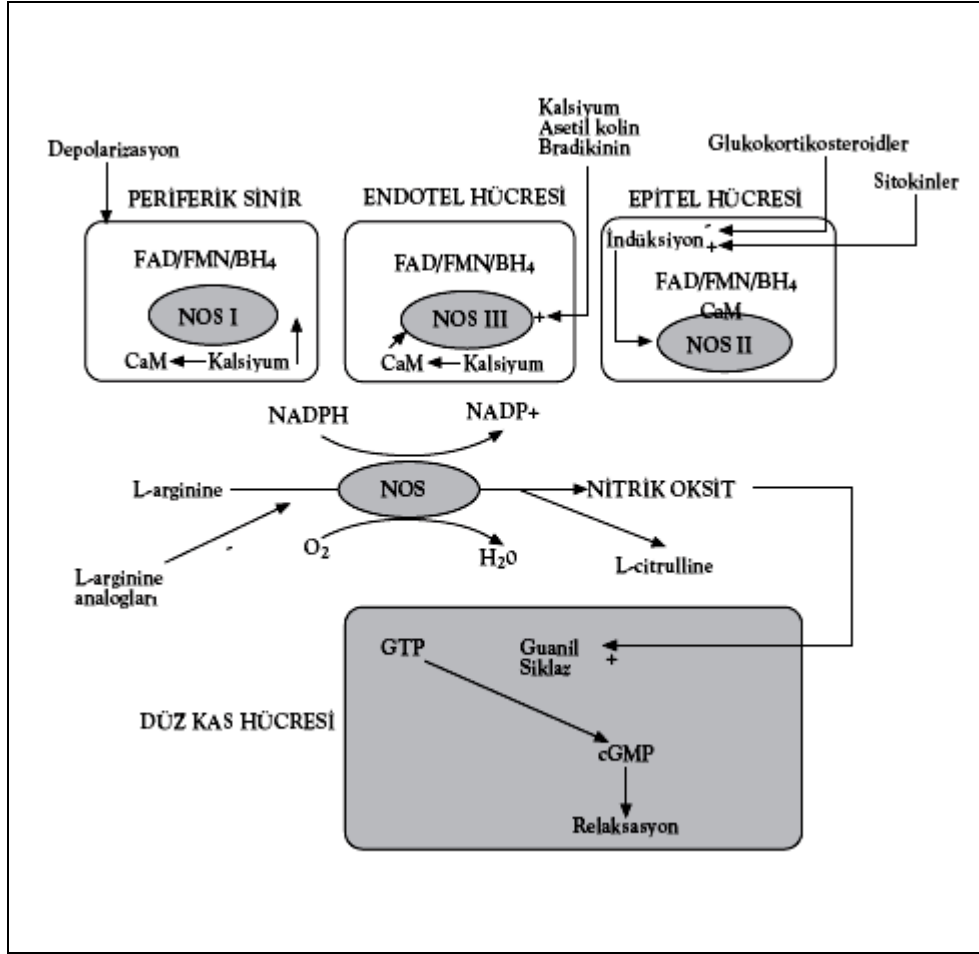
dönüşümünden NO üretir; bu durum, NOS'ten NO üretiminde inhibitör olarak çalışan L-arjinin analoglarıyla ortaya çıkmıştır (Şekil 1).

NO, akciğerlerde vazodilasyon, bronkodilasyon, anti-adherens, anti-mitojenik, ve anti-enflamatuvar özellikleri kapsayan çeşitli biyolojik aktiviteleri olan kolayca diffüze olabilen bir gazdır.

Nitrik oksit bir kez sentezlendikten sonra hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasını sağlayan “cyclic guanosine monophosphate”(cGMP) miktarını artırır (140,141). Oluşan bu biyokimyasal olaylar düz kas kasılması, vasküler tonüs ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar. NO aynı zamanda trombositler içindeki çözülebilir guanilat siklaz aktivitesini de artırarak trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltır. Ayrıca mikroorganizmaların mitokondrial proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip DNA sentezini bozarak ölmelerine yol açar ve savunma sisteminde rol oynar.

Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısadır ve solüsyonlarda hızlı okside olarak nitrit (NO_2) ve nitrata (NO_3) dönüşür. İnsan vücudunda NO, hemoglobine bağlandığında inaktive olur. Bu bağlanma, oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır (141). Bu kadar hızlı inaktive olması belki de nitrik oksidin etkilerini lokalize kılan en önemli faktördür.

Nitrik oksit aynı zamanda serbest radikal süperoksit tarafından da inaktive edilmektedir. Böylece süperoksit dismutaz gibi süperoksidi ortadan kaldıran enzimler NO'nun ömrünü uzatabilir. Nitrik oksidin süperoksitle reaksiyonu sonunda peroksinitrit (ONOO^-) oluşur ki bu, oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir. Nitrik oksit sentezleyen enzimin inhibitörlerinin bulunması, NO'nun fizyolojik ve patofizyolojik özelliklerini saptamada önemli rol oynamıştır. L-arginin analogları [Ng-monometil-L-arginin (L-NMMA), NG-nitro-L-arginin (L-NOARG), NG-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME), NG-iminoetil-L-ornitin (L-NIO)] endojen NO sentezini inhibe ederler (142).



Şekil 1: Nitrik oksit kaynakları ve oluşumu.

2.9.2. Solunum Sistemi ve Akciğer Fizyolojisinde NO

Solunum havasında NO (sağlıklı bireylerde 5-10 ppb) ve bronkoskopik lavaj ve indüklenmiş balgam örneklerinde NO metabolitlerinin saptanması, NO'nun hava yollarında sentezlendiğini gösteren bulgulardır (143-147).

Üç NOS izoformu da akciğerde mevcuttur. Normal hava yolu epitelinde yer alan NOS II sitokinler, endotoksin ve reaktif oksijen radikalleri tarafından indüklenir (148).

Nitrik oksit oldukça güçlü bir vazodilatördür. Nitrik oksidin vasküler düz kaslarda gevşemeye yol açan etkileri açıkça gösterilmiştir (149,150). Sepsiste olduğu gibi, aşırı NO varlığı sistemik hipotansiyona neden olabilirken tersi durumda NO sentezi azaldığında pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ekshale edilen NO (eNO) oranları anlamlı derecede düşüktür (151). NO ayrıca antitrombotik etkiye de sahiptir. NO inhalasyonunun,

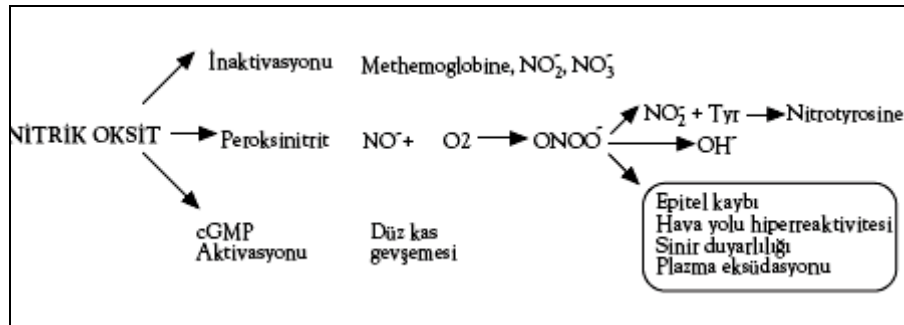
dolaşımdaki trombositlerin ve tromboembolik hipertansiyonda trombozların invivo aktivasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (152).

NO, tıpkı vazodilatör etkisi gibi bronkodilatör etkiye de sahiptir. Bu etkisini, doğrudan bronş düz kas hücresi içindeki cGMP oranını artırarak ve dolaylı olarak da inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik (iNANC) nöronların bir nörotransmitteri olarak işlev yaparak göstermektedir.

NO, pro-inflamatuar veya antiinflamatuar etkileriyle akut ve kronik inflamasyonda önemli bir role sahiptir.

NO oldukça reaktif bir moleküldür ve doğrudan ya da peroksinitrit oluşumu yoluyla oksidan etki gösterir. Bu oksidan özelliği nedeniyle bakterisid ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterir ve savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar (140,153)(Şekil 2).

Ancak aynı özellikler astımda görülen inflamasyonun da bir nedeni olabilmektedir (154,155). Nitrik oksidin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. İnflamatuar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, medyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığın artmasına neden olmaktadır.



Şekil 2: Nitrik oksitin inflamasyondaki rolü.

2.9.3. Nitrik Oksitin Biyosentezi

Nitrik oksit, sitokrom P-450 redüktaz homoloğu ve nitrik oksit sentaz olarak adlandırılan enzimlerce arjininin substrat olarak kullanıldığı reaksiyon sonucu meydana gelir.

Sitokrom P-450 benzeri enzim, muhtemelen sisteinin aksiyel ferrik ligandı olduğu demir protoporfirin 9 içerir. L-arjininden NO oluşturan enzimler NOS izoenzimleri olarak bilinmektedir. L-arjininden NO sentezinde NADPH, NOS,

kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, FMN, FAD, BH4) gereksinim duyduğu anlaşılmıştır (156).

Reaksiyon sonucu oluşan NO gaz yapısında olduğu için hızla çevre hücrelere diffüze olabilir ve etkisini yok edilene kadar sürdürebilir. Fazla miktarda oluşumu dokular için toksik olduğundan hızla etkisiz hale getirilir. Kan içine salınan NO'nun büyük kısmı esas olarak eritrositler tarafından metabolize edilir. Hemoglobine ve myoglobine bağlanan NO nitrit (NO₂-) ve nitrat (NO₃-) olarak atılır (157,158).

NO'nun yarı ömrü büyük değişiklik göstermektedir. Bu değişkenlik, dokuların taşıdığı oksijenli bileşiklerin oranındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. NO'nun gerçekleştirdiği bu reaksiyonlara bağlı olarak yarı ömrü yaklaşık 10-30 sn'dir (159).

2.9.4. Nitrik Oksitin Biyolojik Etkileri

Endotelde oluşan NO, diffüzyon yolu ile düz kas hücrelerine geçer ve sitoplazmik guanilat siklaz enzimini uyararak GTP'den cGMP oluşturur. Oluşan cGMP kalsiyum düzeylerini azaltarak düz kaslarda relaksasyon ile vazodilatasyona neden olur (160).

NO; trombositler, makrofajlar ve düz kas hücrelerinde de üretilen bir maddedir. Sonuç olarak; endoteliumun yalnızca kan ile dokular arasında madde alışverişinin yapıldığı nontrombojenik bir bariyer olmayıp aynı zamanda güçlü vazodilatatif, antikoagülan ve fibrinolitik maddeler üreten, vücudun en büyük ve en aktif parakrin organı olduğu anlaşılmıştır. Bugün endoteliumun yapısal ve işlevsel bozukluklarının koroner damar hastalıklarını da kapsamak üzere birçok vasküler hastalığın patogeneğinde önemli roller oynadığına inanılmaktadır.

Biyolojik yarı ömrü saniyeler düzeyinde olan NO, insan fizyolojisi ve fizyopatolojisinde önemli bir yere sahiptir ve rol oynadığı olaylardan bazıları aşağıda özetlenmiştir;

- Trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon
- Vasküler düz kas relaksasyonu ile vasodilatasyon
- Santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter
- Endotel hücresi ve vasküler düz kas hücresinde antiproliferatif etki
- tPA artışı ve fibrinolizis
- Düşük konsantrasyonda eritrosit deformasyonunda artış

- İmmunomodölatör
- NADPH oksidaz inhibisyonu ile lökosit adezyon inhibisyonu
- Makrofaj aracılı nonspesifik immün yanıt
- Antimikrobiyal (sitotoksik)
- Antitümör (sitotoksik) (161).

2.9.5. Nitrik Oksidin Tedavideki Yeri

A. Pulmoner hipertansiyon: Selektif pulmoner vazodilatör etkisi saptandıktan sonra NO'nun pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Endojen NO'nun yarılanma ömrü sadece 0.1-5 saniyedir. Buna karşın, inhale edilen NO'nun gaz değişim ünitelerine ulaşp alveoler duvardan pulmoner kapiller kana geçene kadarki yarılanma ömrü 15-30 saniyedir. Pulmoner vazodilatasyonun yaklaşık 10 ppm dozunda ortaya çıktığı saptanmıştır (162). Nitrik oksidin büyük bir kısmı, daha pulmoner dolaşımdayken hemoglobine bağlanarak inaktif olur ve böylece sodyum nitroprusid ve nitroglicerine gibi sistemik hemodinamik değişikliklere yol açmaz.

İnhale nitrik oksidin etkilerinin pulmoner dolaşımda sınırlı kalması önemli bir avantajdır. Nitrik oksidin pulmoner hipertansiyondaki bir diğer kullanım alanı da bu hastalara uygulanacak tedavilerin planlanmasıdır. Yapılan çalışmalarda inhale NO'ya iyi yanıt alınan olguların oral vazodilatör ilaçlardan yarar gördüğü, yanıt alınamayanların ise transplantasyona aday oldukları ve o güne kadar kronik epoprostenol tedavisine alınmalarının uygun olduğu saptanmıştır (151).

B. ARDS: ARDS'nin en önemli bulgusu fizyolojik şant ve ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği sonucu ortaya çıkan ciddi hipoksemdir. Nitrik oksit ve prostasiklin gibi inhale vazodilatörler, özellikle iyi ventile olan bölgelerdeki damarlarda vazodilatasyon yaparak oksijenasyonu artırmakta ve V/Q dengesizliğinde düzelmeye yol açmaktadır. NO, 1.25-40 ppm dozlarında hipoksik solunum yetmezliği tedavisinde sürekli kullanılmaktadır (163). Ancak tedaviye ara verme veya ani kesme durumunda oksijenasyonda ciddi bozulmaya ve pulmoner arter basıncında ani artışa neden olmaktadır.

Arjinin NO sentezinde substrat olarak kullanıldığından dolayı arjinin plazma konsantrasyonlarının yeterli düzeyde olması optimal enzim aktivitesi için gereklidir.

Arjininden NO oluşumu çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar artmış trombüs formasyonu ve aterogeneze sorumludur. ADMA ve L-NMMA en önemli iki arjinin analogudur. ADMA proteinlerdeki arjininlerin metilasyonu sonucu meydana gelir ve hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi akut koroner olaylar için güçlü bir prediktördür.

2.10. Metil Arjininler

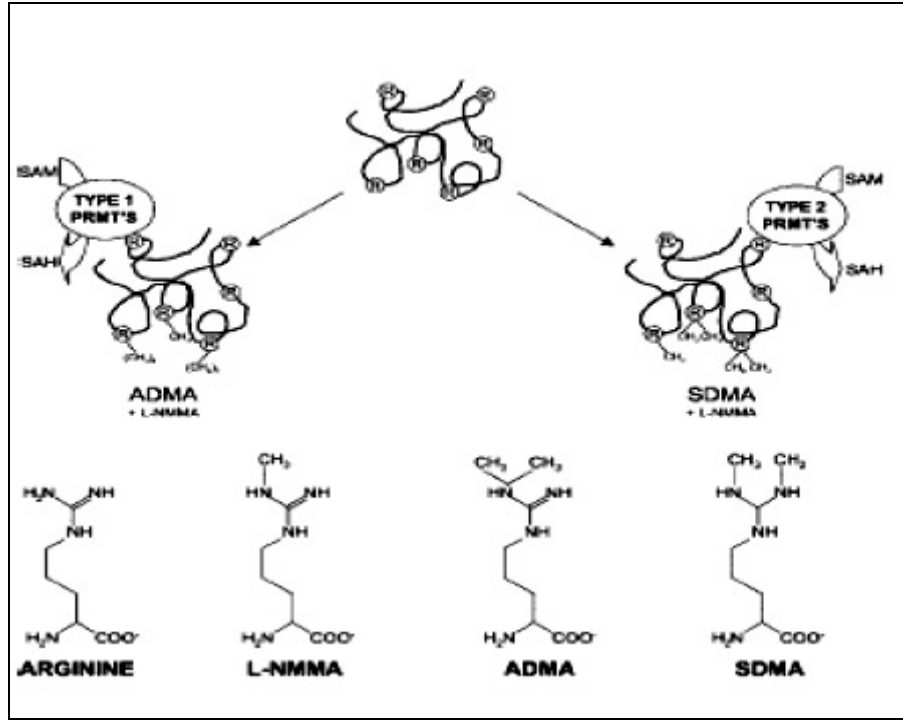
2.10.1. Metil Arjininlerin Oluşumu ve Çeşitleri

Metil arjininler, proteinlerde bulunan arjinin rezidülerinin metilasyonu sonucu oluşurlar. Bu proteinler yaygın olarak nükleusta bulunurlar. Protein-arjinin metilasyonu, proteinlerin içindeki arjininin guanidino azotuna 1 veya 2 metil gruplarını aktaran bir posttranslasyonel modifikasyondur (164,165). İnsanlarda protein-arjinin metilasyonu PRMT'ler (Protein Arjinin Metil Transferaz) tarafından gerçekleştirilir. PRMT'nin iki geniş tipi vardır, insanlarda PRMT aktivitesi gösteren 9 adet PRMT vardır. PRMT 5,7,9 PRMT II olarak diğer PRMT'ler PRMT I olarak bilinir (165)(Şekil 3).

Tip I PRMT en çok rastlanan PRMT'dir, çok sayıda proteine spesifik farklı tipleri vardır. Kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde ekspresse edilir. Ekspresyon paterni hakkında ayrıntılı bilgi olmamakla birlikte PRMT I'in bütün tipleri (164,166-168) vasküler hücrelerde ekspresse edilir. PRMT I ekspresyonu LDL ile artırılmaktadır. Tip I PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürün asimetrik dimetilarjinin ve NMonometil L-Arjinindir. NOS'u inhibe edebilme özelliği vardır. Artan LDL ile birlikte artmış tip I PRMT ekspresyonu ile asimetrikdimetil arjinin (ADMA) düzeylerinin LDL ile pozitif korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir. Endotelial hücre kültürlerinde LDL, oxLDL konsantrasyonu artışı PRMT gen ekspresyonu artışına neden olur (167).

Tip II PRMT SDMA (simetrik dimetilarjinin) oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur. Proteinler hidrolize uğradığında onların metillenmiş arjinin rezidüleri serbest kalır, metillenmiş arjininler idrarla atılır. Renal yetmezlik hastalarında metillenmiş arjininler idrarla atılamaz seviyeleri

yükselir. Metil arjininler böbrekte dimetilarjinin metil transferaz, karaciğerde asetilasyonla metabolize edilir.



Şekil 3: Arjinin ve metil arjinin türevleri ve oluşumları (167).

2.10.2. ADMA

Asimetrik NG, NG dimetilarjinin, L-Arjininin guanidino analogu; endojen olarak sentezlenen, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin protein arjinin metil transferazlarıyla (PRMT I) metillenmesiyle meydana gelen bir türev aminoasittir. Bu, insan kanında ve idrarında tespit edilebilen endojen bir moleküldür. Aminoasit L-arjinine yapısal bir homoloji gösterir ve nitrik oksit (NO) sentezinin bir inhibitörü olarak işlev yapar. NO, aminoasit prekürsörü L-arjininden sentezlenir. Bu reaksiyon, nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan bir enzimle mümkün hale gelir. NO, insan vücudundaki en baskın küçük molekül araçlarından biridir ve bir çok fizyolojik fonksiyonda önemli rol oynar. 1992’de, Londra’dan Patrick Vallance ve ekibi, L-arjinine yapısal homoloji gösteren ama NO sentezinin inhibitörleri olarak görev yapan bir ya da iki metil grubu içererek onlardan farklılık gösteren maddeleri ilk kez tanımlamıştır (169).

Dünyadaki çeşitli laboratuvarlarda yapılmış deneysel çalışmalar, ADMA’nın in vitroda NO üretimini, kardiyovasküler ya da metabolik hastalığa sahip hastaların

plazmalarında ölçülebilen bir konsantrasyon aralığında engellediğini göstermiştir (170-172). Kültür edilmiş makrofajlarda (NO sentazın indüklenebilir izoformunu eksprese eden) ADMA, NO üretimini konsantrasyona bağlı bir şekilde engeller (173). Daha da fazlası, plazmalarında bu maddenin değişen konsantrasyonları olan hastalarla yapılan klinik çalışmalar kadar NO sentazın izole, pürifiye, klonlanmış izoformlarıyla in vitroda yapılan deneyler de (174), ADMA'nın NO üretimini konsantrasyona bağlı bir şekilde engellediğini göstermektedir (175-177).

3 adet metilarjinin (ADMA, SDMA ve L-NMMA) Y taşıyıcı protein adı verilen katyonik aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla endotel 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 (178).

ADMA kan basıncını yükseltir, vazokonstriksiyona neden olur, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, endotel hücre adhezivitesini artırır. Kardiyak outputu azaltır. Uzamış NOS inhibisyonu sonucu olarak sol ventriküler 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 (178). ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır. Konjestif kalp yetmezliği, diyabet, insulin 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 (178).

2.10.2.1. ADMA Metabolizması

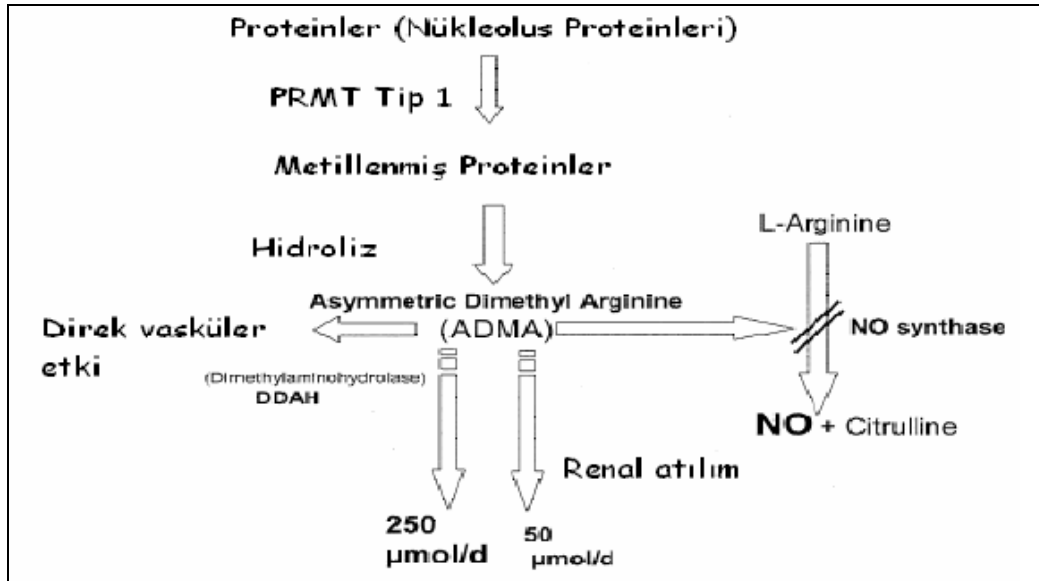
En önemli metabolik yol DDAH (Dimetilarjinin Dimetil Amino Hidrolaz) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılmasıdır (179,180)(Şekil 4).

DDAH, ADMA seviyelerini regüle etmede önemli rol oynar. SDMA intravenöz olarak enjekte edilirse %60 oranında idrara çıkar, fakat ADMA intravenöz olarak enjekte edildikten sonra %5 oranında idrara çıkar. Bu nedenle renal yetmezlikte SDMA ADMA' ya göre plazmada çok daha yüksek seviyelerde bulunur.

Yapılan araştırmalar ADMA'nın DDAH için substrat olduğunu, SDMA'nın olmadığını göstermiştir. ADMA'nın SDMA'ya göre yaygın bir metabolizmasının olduğu gösterilmiştir (181).

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 ekspresse eden doku ve hücrelerde DDAH'lar fazlaca ekspresse edilmesine rağmen bu doku ve hücrelerle sınırlı değildir. Her iki izoform da kardiovasküler sistemde identifiye edilmesine rağmen muhtemelen DDAH 2 ekspresyonu çok daha fazladır (182,183).

Bazı araştırmacılar çalışmalarında hipoksiye maruz bırakılan domuzlarda DDAH aktivitesinin baskılandığını göstermişlerdir.



şekil 4: ADMA metabolizması.

2.10.2.2. Yüksek ADMA seviyeleri ile ilişkili hastalıklar

Yüksek ADMA konsantrasyonları, örn, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik arteriyel oklüzyon hastalığı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğerleri gibi birçok kardiyovasküler ve metabolik hastalıkta ölçülmüştür (Şekil 5).

Yakın zamanda, ADMA ve insülin direnci varlığı arasında sıkı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, ADMA'nın metabolik sendromun patofizyolojisindeki olası rolünü işaret edebilir. Fosfodiesteraz V inhibitörleri gibi maddeler, NO'un birçok biyolojik etkilerine aracılık eden ikincil mesajcı molekül olan siklik GMP'nin parçalanmasını engeller.



Şekil 5: Yüksek ADMA seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiş hastalıklar.

2.10.2.3. ADMA seviyelerini ölçmenin klinik anlamı

ADMA, endotelin fizyolojik, NO'ya bağlı fonksiyonlarını doğrudan bozduğundan primer patofizyolojik etki mekanizması, hipertansiyon (arter duvarına basınç yüklenmesi, azalmış arteriyel elastisite), hiperkolesterolemi (okside LDL'nin intimal katmana alınması, köpük hücrelerinin oluşması ve lokal enflamasyon), sigara içme (arter duvarında hücre yapının oksidatif hasarının başlaması), gibi diğer bilinen tüm risk faktörlerinden farklıdır. Buna göre, ADMA'nın zararlı etkileri diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, 1 Mart 2009 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi yetişkin acil servisine başvuran, göğüs hastalıkları ve diğer servislerde yatan ve/veya göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan seçildi. Klinik olarak PTE düşünülen ve Toraks BT pulmoner angiografi (CTPA) ile dolma defekti olan ya da V/Q sintigrafisi orta-yüksek olasılık ile sonuçlanıp, PTE tanısı konulan ardışık 100 hasta alındı. Hastaların tanı aşamasında ekokardiyografileri yapıldı ve ortalama pulmoner arter basınçları ölçüldü. 3 ay boyunca düzenli tedavilerini alan ardışık 50 hastanın tedavi bitiminde ekokardiyografileri tekrarlandı. Pulmoner arter basınçlarında düşme olmayan hastalara V/Q sintigrafisi çekilerek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişip gelişmediği açısından değerlendirildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1) Klinik olarak PTE için orta-yüksek klinik olasılık olması
- 2) CTPA ile dolma defekti ya da V/Q sintigrafisi ile orta-yüksek olasılık kategorisinde değerlendirilen hastalar
- 3) 18 yaş ve üzeri olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Homosistein düzeyini etkileyebilecek ilaç alan hastalar (vitamin B6, vitamin B12, folik asit, folinik asit, fenofibratlar)
2. Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar
3. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar
4. Akut koroner sendromlu ve ileri derecede konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
5. Alzheimer hastalığı olanlar
6. Preeklampsi
7. ADMA düzeyini etkileyebilecek ilaç alan hastalar (L-Arjinin, ACE inhibitörleri, Metformin ve tiazolidinedionlar, Östrojenler, Vitamin D, Folik Asit, All-transretinoik asit, Fenofibratlar)
8. Hemorajik şoktaki hastalar

Hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve çalışma protokolü hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı (19.03.2009 tarih ve 2009/04 toplantı no'lu).

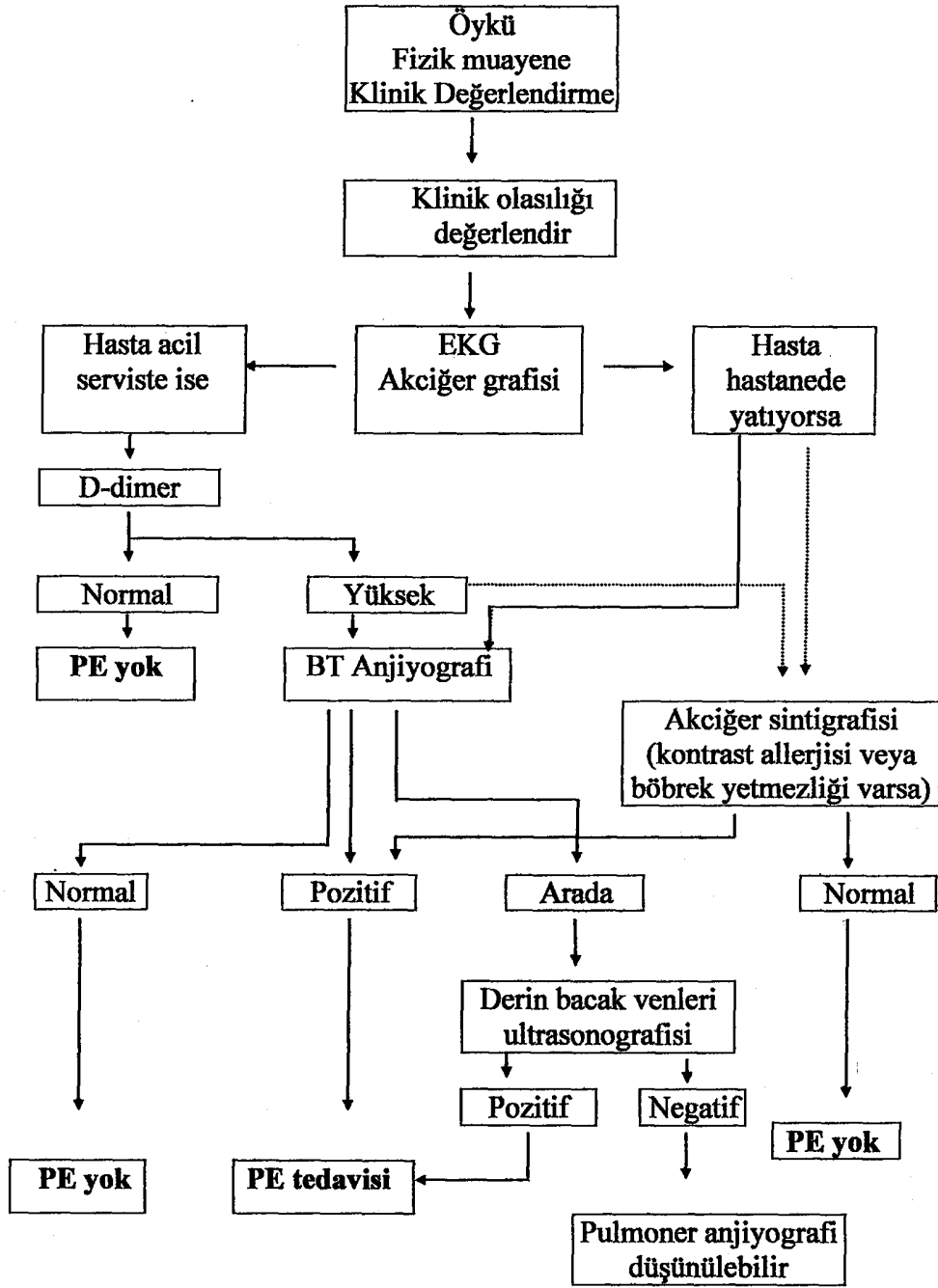
Wells klinik olasılık sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

- DVT semptom / bulguları: 3 puan
- Muhtemel PTE tanısı: 3 puan
- Kalp hızı >100/dakika: 1.5 puan
- 4 hafta öncesinde geçirilmiş DVT/PTE: 1.5 puan
- Hemoptizi: 1 puan
- Malignite: 1 puan

Altı puanın üstü yüksek klinik olasılık, 2-6 puan arası orta klinik olasılık, 2 puanın altı düşük klinik olasılık olarak değerlendirildi. Orta ve yüksek klinik olasılık olarak değerlendirilen hastalar Şekil 6'daki tanı algoritması ile değerlendirildi (20).

Çalışma sırasında hastalar yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, eşlik eden hastalıklar (KOA, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kanser öyküsü, alzheimer, KKY) açısından değerlendirildi. Tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve kullandıkları ilaçlar değerlendirildi.

Sigara öyküsü hiç içmemiş, en az 2 ay önce bırakmış ve halen içmekte olarak kategorize edildi.



Şekil 6: Pulmoner tromboembolili hastalarda tanı algoritması.

Tanı aşamasında tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı. Hastalar pulmoner arter basınç değerlerine göre hafif (ortalama PAB=25-34 mmHg) – orta (ortalama PAB=35-44 mmHg) ve ağır (ortalama PAB =>45 mmHg) olarak sınıflandırıldı.

Hastaların ejeksiyon fraksiyonları (EF) ölçüldü ve ileri kalp yetmezliği (EF <40) olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisi tanı anında herhangi bir nedenle antikoagülan tedavi almamakta idi.

Tanı konulduğu anda ve pulmoner emboli tedavisinin 3.ayının sonunda hastalardan biyokimyasal parametreler (folik asit, vitamin B12, homosistein), ADMA ve NO için antekübital bölgeden 20 cc venöz kan alındı.

Biyokimyasal tetkikler (folik asit, vitamin B12) hemen çalışıldı. ADMA, NO ve homosistein için biyokimya ve hemogram tüplerine alınan kanlar hemen soğuk zincire uyularak soğutmalı santrifüj ile 3500 x g devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar ADMA, NO ve homosistein çalışmaları için epandorf tüplere aktarılıp -40 derecede çalışma gününe kadar saklandı.

Homosistein Axis Shield Diagnostic (Dundee, United Kingdom) firmasına ait ticari ELİSA kitleri ile ELX800 ELİSA plak okuyucu cihazında (Bio-Tek, Winooski, USA) okundu ve kaydedildi. Homosistein için 5-15 mg/dl arasında normal kabul edilmiştir.

Vitamin B12 için 19-946 pg/ml arasındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir.

Folik asit için 4.6-18.7 ng/ml arasındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir.

Serum ADMA düzeyleri (İmmundiagnostik AG, Bensheim, Germany) ticari ELISA kitleri ile ELX800 ELISA plak okuyucu cihazında (Bio-Tek, Winooski, USA) okundu ve kaydedildi. Sonuçlar $\mu\text{mol/l}$ cinsinden ifade edildi.

3.1. Total Nitrat Ölçümü

Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısadır (10-30 sn). Solüsyonlarda hızlı (1-2 sn) okside olarak nitrit (NO_2) ve nitrata (NO_3) dönüşmesi nedeniyle ölçümü zordur. Bu nedenle total nitrat ölçümü dolaylı olarak NO düzeyini yansıtmaktadır.

Serumda total nitrat tayini, kadmiyum indirgenme metodu ile ölçüldü (184). Nitrat ölçümünün prensibi; pH'sı 9,7 olan glisin tampondaki Cu bağlı kadmiyum tarafından indirgenmesine dayanmaktadır.

Kullanılan reaktifler:

- Kadmiyum granülleri : 2,5 - 3 g
- Glisin-NaOH tampon : Glisin (15 g/L), NaOH (2 mol/L) (distile su ile çözölen glisinin pH'sı NaOH ile 9,7'e getirilerek 1L'ye tamamlandı).
- Sülfanamid : 5 g sülfanamid, 500 ml 3M/L HL ile çözöldü.
- N-Naftiletölen diamin : 50 mg/ 250 ml distile su
- Standart : NaNO₂ 200 µmol/L
- Deproteinizasyon için : ZnSO₄ (75 mmol/L), NaOH (55 mmol/L)
- CuSO₄ :5mmol/L glisin-NaOH tampon içinde çözöldü.

Çalışma yöntemi:

1. Deproteinizasyon: Tablo 8'de gösterölmüştür.

Tablo 8: Serum deproteinizasyonu.

	Örnek
Serum	500 µl
ZnSO ₄	2000 µl
Vorteksle karıştırdı	
NaOH	2500 µl
Son pH 7-7,5'e getirildi, 10 dakika beklendi ve santrifüj edildi.	

2. Kadmiyum granüllerinin aktivasyonu: Granüller 3 kez distile suile yıkandı. Daha sonra 1-2 dakika glisin-NaOH içinde çözölen CuSO₄ ile çalkalandı. Üç kez glisin tampon ile yıkanarak CuSO₄'den arındırıldı ve kurutuldu. Cu ile kaplanmış granüller, uzun süre havaya maruz kaldığında redüktan özelliğini kaybettiği için 10 dakika içinde kullanıldı.

3. Çalışma yöntemi: Tablo 9'da gösterölmüştür.

Tablo 9: Total nitrat çalışma yöntemi.

	Örnek	Kör	Standart
Deproteinize serum	1 ml	-	-
Distile su	-	1 ml	-
NaNO ₂	-	-	1 ml
Glisin tampon	1 ml	1 ml	1 ml
Distile su	2 ml	2 ml	2 ml
Kadmiyum granül	2,5- 3 g	2,5- 3 g	2,5-3 g
Karışım vortekslendi, 90 dakika bekletildi.			
Karışımdan başka tüpe	2 ml	2 ml	2 ml
Sülfanamid	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
N-Naftiletillen diamin	1 ml	1 ml	1 ml

Karışım vorteksledikten sonra absorbanslar 20 ile 60 dakika içinde 545 nm’de spektrofometrede okundu. Konsantrasyon aralığı 25-200 µmolar olan, çift çalışılan 4 farklı standarttan (NaNO₂), deney yöntemi uygulanarak elde edilen standart eğri ile sonuçlar µmol/L olarak hesaplandı.

3.2. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlandığında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Wilcoxon testi kullanıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki Pearson (veriler normal dağılım gösteriyor ise) ve Spearman (normal dağılmayan veriler için) korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 49'u (% 49) erkek, 51'i (% 51)'si kadın toplam 100 hasta alındı. Bu hastaların yaş ortalaması 67.2 ± 14.3 (29-95) idi. Bu hastaların 59'u (%59) hiç sigara içmemiş, 39'u (%39) bırakmış, 2'si (%2) ise aktif sigara içmekte idi. Hastaların 58 inde homosistein düzeyleri yüksek saptandı.

Hastaların 86'sına (%86) sintigrafi, 14'üne (%14) ise CTPA ile tanı konuldu. Hastaların 58'sinde (%67.4) sintigrafi yüksek olasılıklı, 28'inde (%32.6) ise orta olasılıklı idi. On (%10) hastada kalp yetmezliği, 5 (%5) hastada böbrek yetmezliği, 25 (%25) hastada KOAH, 13 (%13) hastada malignite öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik verileri ve tedavi başlangıcındaki labaratuvar parametreleri Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterilmiştir.

Hastaların 36'sı takipleri esnasında tedavilerini bıraktı veya kontrole gelmedi. 14 (%14) hasta takipleri esnasında, 1 hasta da tedavi sürecinde kaybedildi. Tedavisine düzenli olarak devam eden 50 hastanın 10'unun tedavisinin sonunda yapılan kontrol EKO'larında ortalama pulmoner arter basınçlarında yükseklik saptanması (ortalama PAB 30'un üzeri) üzerine hastalara V/Q sintigrafisi çekildi. Bu hastaların 9'unda perfüzyon defekti saptandı ve bu hastalar KTEPH hastası adayı olarak kabul edildi. Bu hastaların kontrol EKO'larında 6'sının ağır, 2'sinin orta ve 1'inin hafif pulmoner hipertansiyonu mevcuttu.

Tablo 10: Pulmoner Emboli tanılı hastaların demografik verileri.

n=100		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	49	49
	Kadın	51	51
Sigara	İçiyor	2	2
	Bırakmış	39	39
	İçmiyor	59	59
Tanı yöntemi	Sintigrafi	86	86
	Tomografi	14	14
Sintigrafi	Yüksek	58	67.4
	Orta	28	32.6
Sağkalım	Yaşıyor	85	85
	Ölmüş	15	15
Kalp yetmezliği	Var	10	10
	Yok	90	90
Kronik böbrek yetmezliği	Var	5	5
	Yok	95	95
Malignite	Var	13	13
	Yok	87	87
KOAİ	Var	25	25
	Yok	75	75
PAB düzeyi	Hafif	29	29
	Orta	32	32
	Ağır	39	39
Homosistein düzeyi	Yüksek	58	58
	Normal	42	42

Tablo 11: Pulmoner Emboli tanılı hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar verileri.

n =100	Ortalama /SS
Yaş	67.2 ± 14.3
ADMA(μmol/L)	0.62 ± 0.20
NO (μmol/L)	33.6 ± 2.5
Homosistein (5-15 mg/dl)	18.9 ± 9
Vitamin B12 (19-946 pg/dl)	460.6 ± 332
Folik asit (4.6-18.7 ng/ml)	8.2 ± 4.8
Ortalama PAB (mmHG)	44.4 ± 16.6
Parsiyel O2 basıncı (mmHG)	60.3 ± 9.05
SPO2 (%)	90.7 ± 5.03
D-dimer (ng/ml)	1592.6 ± 1580.7
Hematokrit	34.4 ± 4.6

Hastalar tedavilerinin 3. ayında pulmoner arter basınçları normal saptananlar ile pulmoner arter basınçları yüksek/perfüzyon sintigrafisi orta-yüksek olasılıklı saptanan veya ölen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Bu hastaların demografik verileri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Pulmoner arter basıncı (PAB) normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastaların demografik verileri.

	PAB normal hastalar n=40		PAB yüksek veya ölen hastalar n=24		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					
Erkek	20	50	13	54.2	0.949
Kadın	20	50	11	45.8	
Sigara					
Nonsmoker	22	55	12	50	0.897
Exsmoker	18	45	12	50	
Kalp yetmezliği					
Var	5	12.5	2	91.7	0.702
Yok	35	87.5	22	8.3	
Kronik böbrek yetmezliği					
Var	2	5	2	91.7	0.627
Yok	38	95	22	8.3	
Malignite					
Var	5	12.5	5	79.2	0.482
Yok	35	87.5	19	20.8	
KOAH					
Var	10	25	6	25	0.646
Yok	30	75	18	75	
Başlangıç PAB düzeyi					
Normal	1	2.5	1	4.2	0.260
Hafif	18	45	5	20.8	
Orta	11	27.5	9	37.5	
Ağır	10	25	9	37.5	

Bu iki grup hastanın başlangıç demografik verileri karşılaştırıldığında yaş, trigliserit düzeyleri, LDL düzeyleri ve D-dimer düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$), parsiyel oksijen basınçları ($p<0.001$), oksijen saturasyonları ($p<0.001$), pulmoner arter basınçları ($p=0.008$), total kolesterol düzeyleri ($p=0.040$) ve HDL düzeyleri arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p=0.042$) (Tablo 13).

Tablo 13: Pulmoner arter basıncı normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastaların laboratuvar parametreleri.

	PAB normal hastalar n=40	PAB yüksek veya ölen hastalar n=24	p
Yaş	65.7 ± 13.4	70.9 ± 14.1	0.148
Parsiyel oksijen basıncı (mmHG)	62.1 ± 7.4	54.1 ± 9.3	<0.001*
Oksijen saturasyonu (%)	92.8 ± 3.2	86.8 ± 6.2	<0.001*
Total kolesterol (0-200 mg/dl)	186 ± 53.4	157.3 ± 37.9	0.040*
Trigliserit (<150 mg/dl)	155.4 ± 152.8	142.8 ± 43.9	0.707
LDL (<100 mg/dl)	113 ± 43.6	100 ± 30.7	0.275
HDL (40-80 mg/dl)	41.2 ± 11.6	34.9 ± 8.7	0.042*
Ortalama PAB (mmHG)	39.0 ± 9.6	50.8 ± 21.8	0.008*
D-dimer (ng/ml)	1854.7 ± 1774.7	1818.5 ± 1821.9	0.083

İki grup hastanın tedavi öncesi ADMA, NO, Homosistein, Folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), vitamin B12 düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen pulmoner arter basınçları yüksek olup perfüzyon sintigrafisi orta-yüksek olasılıklı saptanan veya ölen hastalarda pulmoner arter basınçları normal olan hastalara göre yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.003$) (Tablo 14).

Tablo 14: Pulmoner arter basıncı normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastalarda tedavi öncesi ADMA, NO, Homosistein, Vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri.

	PAB normal hastalar n=40	PAB yüksek veya ölen hastalar n=24	p
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.63 ± 0.19	0.58 ± 0.26	0.399
NO ($\mu\text{mol/L}$)	33.8 ± 2.4.	33.8 ± 2.1	0.978
Homosistein (5-15 mg/dl)	19.2 ± 8.8	17.1 ± 8.1	0.358
Vitamin B12 (19-946 pg/dl)	380.5 ± 244.7	649.3 ± 463.9	0.003*
Folik asit (4.6-18.7 ng/ml)	8.6 ± 5.05	7.53 ± 3.68	0.372

PTE tanısı ile tedavileri başlanan 50 hasta tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında ADMA, NO, homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ADMA ve NO düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı

($p < 0.001$). Vitamin B12 düzeyleri normal sınırlar arasında olsa da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.006$) (Tablo 15).

Tablo 15: Antikoagülan tedavi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında ADMA, NO, Homosistein, Vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri.

	Antikoagülan tedavi alan hastalar		p
	Tedavi öncesi n=50	Tedavinin 3.ayı n=50	
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.64 ± 0.19	0.49 ± 0.16	$<0.001^*$
NO ($\mu\text{mol/L}$)	33.7 ± 2.3	41.5 ± 4.4	$<0.001^*$
Homosistein (5-15 mg/dl)	18.4 ± 8.3	19.3 ± 9.9	0.519
Vitamin B12 (19-946 pg/dl)	443.3 ± 300.7	355.6 ± 215.9	0.006*
Folik asit (4.6-18.7 ng/ml)	8.5 ± 4.6	7.6 ± 4.8	0.089

Tedavinin 3. ayında ortalama pulmoner arter basıncı normal olan ve ortalama pulmoner arter basıncı yüksek saptanıp ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi orta-yüksek olasılıklı sonuçlanan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi ADMA, NO ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavinin 3. ayında aynı parametreler karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Pulmoner arter basıncı normal olan olgular ile KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında ADMA, NO, Homosistein düzeyleri.

	PAB normal hastalar n=41	KTEPH hasta adayları n=9	p	PAB normal hastalar n=41	KTEPH hasta adayları n=9	p
	Tedavi öncesi	Tedavi öncesi		Tedavinin	Tedavinin 3.ayı	
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.63 ± 0.19	0.66 ± 0.21	0.899	0.48 ± 0.16	0.53 ± 0.19	0.536
NO ($\mu\text{mol/L}$)	33.8 ± 2.4	33.2 ± 1.9	0.441	41.2 ± 4.3	42.8 ± 4.7	0.306
Homosistein (5-15 mg/dl)	19.1 ± 8.8	15.4 ± 5.09	0.350	19.5 ± 10.6	18.7 ± 6.3	0.801

Tedavi öncesi hematokrit düzeyleri, parsiyel oksijen basıncı, oksijen saturasyonu, total kolesterol düzeyleri, trigliserit düzeyleri, LDL düzeyleri, HDL düzeyleri, ortalama pulmoner arter basınçları, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında; parsiyel oksijen basınçları ($p=0.008$), oksijen saturasyonları ($p<0.001$), HDL düzeyleri ($p=0.008$) ve vitamin B12 düzeyleri ($p=0.004$) arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 17).

Tablo 17: Pulmoner arter basıncı normal olan olgular ile KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi laboratuvar verileri.

	PAB normal hastalar n=41	KTEPH hasta adayları n=9	p
	Tedavi öncesi	Tedavinin öncesi	
Yaş	65.4 ± 13.4	68.3 ± 12.2	0.562
Hematokrit	35.3 ± 4.8	33.2 ± 3.7	0.225
Parsiyel oksijen basıncı (mmHG)	62.0 ± 7.3	51.5 ± 11.3	0.008*
Oksijen saturasyonu (%)	92.6 ± 3.2	83.8 ± 8.1	<0.001*
Total kolesterol (0-200 mg/dl)	184.4 ± 52.9	154.7 ± 45.8	0.109
Trigliserit (<150 mg/dl)	155.6 ± 149.6	156.4 ± 54.7	0.241
LDL (<100 mg/dl)	112.6 ± 42.7	89.5 ± 33.9	0.143
HDL (40-80 mg/dl)	40.8 ± 4.8	28.2 ± 3.7	0.008*
Ortalama PAB (mmHG)	38.8 ± 9.5	57.7 ± 28.1	0.054
D-dimer (ng/ml)	1817.9 ± 1768.1	1702.4 ± 1368.0	0.495
Vitamin B12 (19-946 pg/dl)	377 ± 242.7	745.2 ± 366.6	0.004*
Folik asit (4.6-18.7 ng/ml)	8.5 ± 4.9	8.6 ± 3	0.426

İki grup hasta tedavinin 3. ayında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Pulmoner arter basıncı normal olan olgular ile KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavinin 3.ayındaki Vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri.

	PAB normal hastalar n=41	KTEPH hasta adayları n=9	p
	Tedavinin 3.ay1	Tedavinin 3.ay1	
Vitamin B12 (19-946 pg/dl)	339.2 ± 198.2	430.1 ± 285.6	0.511
Folik asit (4.6-18.7 ng/ml)	8.0 ± 5.1	5.8 ± 2.4	0.283

Pulmoner arter basıncı yüksek olan ve KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p=0.038$). KTEPH'li hastalarda ADMA seviyeleri tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında düşmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 19).

Tablo 19: Pulmoner arter basıncı yüksek olup KTEPH hastası adayı kabul edilen olguların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında vitamin B12, ADMA düzeyleri.

	KTEPH hastası adayı olgular n=9		p
	Tedavi öncesi	Tedavinin 3.ay1	
Vitamin B12 (19-946 pg/dl)	745.2 ± 366.6	430.1 ± 285.6	0.038
ADMA (μmol/L)	0.66 ± 0.21	0.53 ± 0.19	0.075

Hastalar tanı anındaki kan gazı değerlerine göre normoksik (n:1), hafif hipoksik (n=34), orta derecede hipoksik (n=27) ve ağır hipoksik (n=2) hastalar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hafif ve orta-ağır derecede hipoksik hastalar ADMA, NO, Homosistein düzeyleri, ortalama PAB, D-dimer düzeyleri, hematokrit düzeyleri, total kolesterol düzeyleri, trigliserit düzeyleri, LDL ve HDL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyleri ($p=0.013$) ve ortalama pulmoner arter basıncı ($p=0.009$) açısından anlamlı farklılık saptandı (Tablo 20).

Tablo 20: Pulmoner arter basıncı normal hastalar ile Pulmoner arter basıncı yüksek veya ölen hastalarda hipoksi düzeylerine göre laboratuvar verileri.

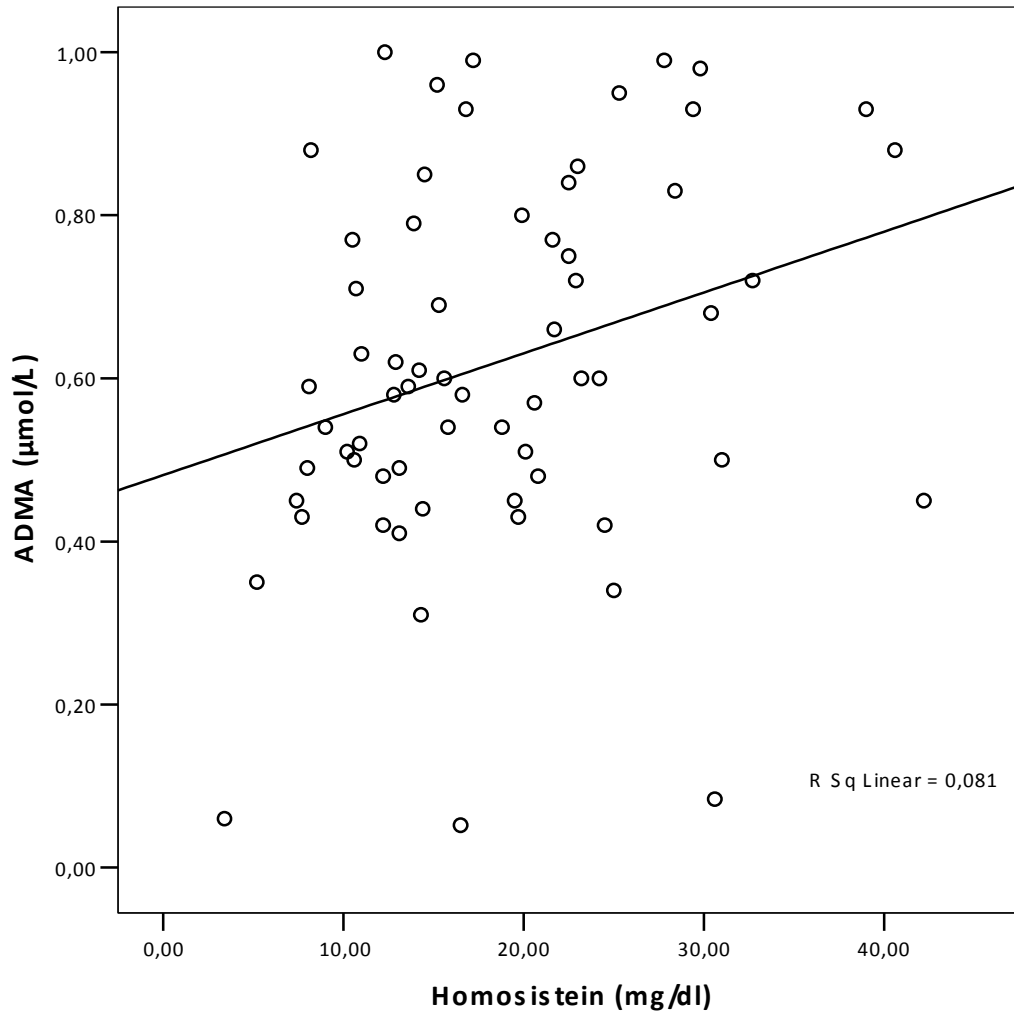
PAB normal hastalar ile PAB yüksek veya ölen hastalar				
	Hipoksi düzeyi	n	Ortalama/Standart sapma	p
ADMA (μmol/L)	Hafif	34	0.62 ± 0.22	0.709
	Orta - Ağır	29	0.60 ± 0.23	
NO (μmol/L)	Hafif	34	33.8 ± 2.1	0.920
	Orta - Ağır	29	33.8 ± 2.4	
Homosistein (5-15 mg/dl)	Hafif	34	18.6 ± 9.2	0.964
	Orta - Ağır	29	18.5 ± 7.9	
Ortalama PAB (mmHG)	Hafif	34	38.1 ± 10.9	0.009*
	Orta - Ağır	29	49.3 ± 19.4	
D-dimer (ng/ml)	Hafif	34	1697.8 ± 1696.6	0.500
	Orta - Ağır	29	2006.4 ± 1849.9	
Hematokrit	Hafif	34	35.1 ± 4.9	0.222
	Orta - Ağır	29	33.6 ± 4.5	
Kolesterol (0-200 mg/dl)	Hafif	22	190.4 ± 45.2	0.013*
	Orta - Ağır	23	155.8 ± 45.6	
Trigliserit (<150 mg/dl)	Hafif	22	171 ± 155.2	0.218
	Orta - Ağır	23	130.1 ± 48.3	
LDL (<100 mg/dl)	Hafif	22	115.1 ± 39.2	0.177
	Orta - Ağır	23	100 ± 36.1	
HDL (40-80 mg/dl)	Hafif	22	40.3 ± 11.2	0.197
	Orta - Ağır	23	36.2 ± 10.0	

Not: Normoksik 1 olgu değerlendirme dışı bırakıldı.

Tedavi öncesi pulmoner arter basınçları normal saptanan hastalar ile pulmoner arter basınçları yüksek saptanan veya ölen hastalarda ADMA düzeyleri; NO, Homosistein ve D-dimer düzeyleri ile karşılaştırıldığında ADMA ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.285$, $p=0.023$)(Tablo 21)(Şekil 7).

Tablo 21: Tedavi öncesi NO, Homosistein ve D-dimer düzeylerinin ADMA ile korelasyonları.

	r	p
NO ($\mu\text{mol/L}$)	-0.049	0.699
Homosistein (5-15 mg/dl)	0.285	0.023
D-dimer (ng/ml)	0.125	0.325

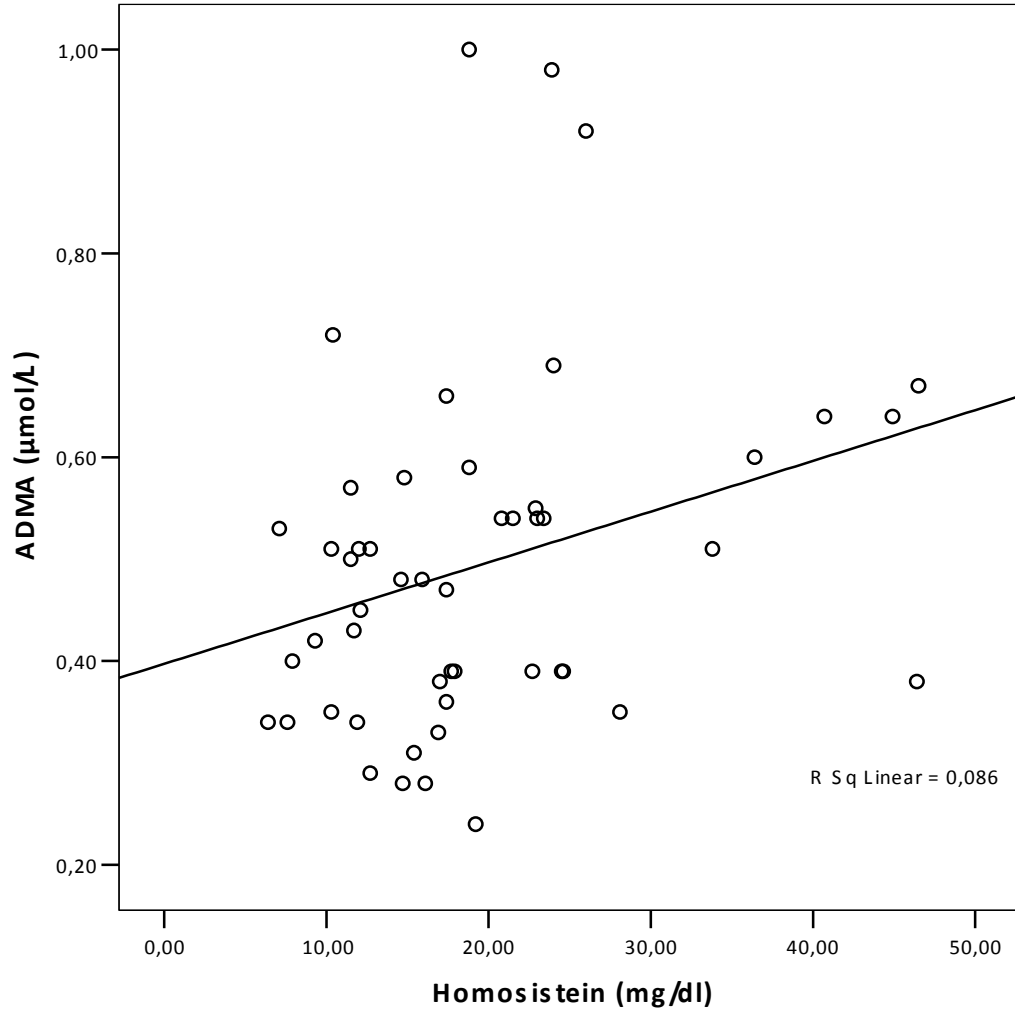


Şekil 7: Tedavi öncesi ADMA – Homosistein ilişki grafiği.

Tedavinin 3. ayında pulmoner arter basınçları normal saptanan hastalar ile pulmoner arter basınçları yüksek saptanan hastalar tedavi sonrası ADMA düzeyleri; NO ve Homosistein düzeyleri ile karşılaştırıldığında ADMA ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.293$, $p=0.039$) (Tablo 22) (Şekil 8).

Tablo 22: Tedavinin 3. ayında NO ve Homosistein düzeylerinin ADMA ile korelasyonları.

	r	p
NO ($\mu\text{mol/L}$)	0.221	0.122
Homosistein (5-15 mg/dl)	0.293	0.039



Şekil 8: Tedavinin 3. ayında ADMA – Homosistein ilişki grafiği.

5. TARTIŞMA

Pulmoner embolinin pulmoner hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Pulmoner hipertansiyon varlığı hastalığın mortalitesini önemli derecede arttırmaktadır. Pulmoner embolide prognozda sağ ventrikül fonksiyonu ve hipoksinin önemli olduğu bilinmektedir. KTEPH, PH'nin önemli bir nedenidir. Hastalığın gerçek prevalansı halen net değildir. Intraluminal trombus yerleşimi ve fibrotik stenoz ya da pulmoner arterlerin tamamen obliterasyonu ile karakterize edilmektedir. KTEPH gelişiminde damar duvarındaki değişmeler, pıhtılaşma sistemindeki değişmeler ve kronik hipoksi önem taşımaktadır (92-94).

Bizim olgularımızın 15 (%15)'i tedavi sırasında kaybedildi. Kötü prognozu tahmin etmede tedaviye başlangıç değerleri açısından incelendiğinde PAB yüksekliği, hipoksemi ve HDL seviyelerinde azalmanın anlamlı olduğu görüldü. Prognozun kötü olduğu grupta (ölenler ve PAB yüksekliği olan) olguların %71'nin orta-ağır hipoksisi olduğu saptandı.

Kronik hipoksi ile KTEPH'de küçük pulmoner arter ve arteriollerde, musküler pulmoner arterlerde düz kas hücre proliferasyonu, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi ile mükülarizasyon kalınlaşma olmaktadır. Ayrıca hipoksik stimulus; endotel hücrelerde değişmelere, serum faktörlerinde geçici artışa ve endojen vasküler elastaz aktivasyonuna neden olmaktadır. Bazal membran bozulmakta, transkripsiyon faktörleri aktive olmakta, büyüme hormonları artmakta, düz kas hücre proliferasyonu ile duvar kalınlaşması ve pulmoner hipertansiyon oluşmaktadır.

Pulmoner hipertansiyon; PAB artışı, küçük pulmoner arterlerin yeniden yapılanması ve sağ ventriküler hipertrofisi ile karakterizedir. Pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinde ilk olayın endotel disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bunda endotel kaynaklı nitrik oksitin fonksiyonu tartışılmaktadır. Klinik çalışmalarda kısa dönemli inhale NO tedavisinin yararlı etkiler göstermesi NO bağımlı vazodilatasyonun pulmoner hipertansiyonda bozulduğunu göstermiştir (136,185-188). Çok sayıda çalışma kronik hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyonda paradoksik olarak eNOS'un pulmoner ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Her ne kadar bazı çalışmalar NOS aktivitesinin arttığı ve bunun mediatörü olan cGMP'nin arttığını gösterse de çok sayıda çalışmada da bu hastalıkta NO üretiminin azaldığı

gösterilmiştir. Bu yüzden pulmoner hipertansiyonda artmış NOS aktivitesi her zaman NO aktivitesinde artışla korele değildir. Kompleks düzenleyici mekanizmaların varlığı söz konusu olabilir.

Kronik hipoksiye sekonder pulmoner hipertansiyon nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin artmış pulmoner ekspresyonu ile birlikte (5). Artmış pulmoner basınç ise güçlü vazodilatör etkili NO mekanizmasını etkilemektedir. Bu hastalıkta nitrik oksitin pulmoner üretiminin azalmış olduğu gösterilmiştir (5). KTEPH'deki kronik hipokseminde NO salınımının baskılanması vasküler tonüsü değiştirerek pulmoner hipertansiyonda etkin olmaktadır.

Pulmoner emboli olgularında NO tedavisi sonrasında belirgin pulmoner direnç azalması ve kardiyak output da artış olduğu saptanmıştır (189). Buna ek olarak bazı deneysel veriler NO'nin PTE tedavisinde kullanılmasını destekler niteliktedir (190,191). Masif pulmoner emboli sonrası gelişen kardiyak yetmezlik ve şok tablosunda NO inhalasyonunun selektif pulmoner vazodilatasyon, platelet adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu yolu ile yaşam süresini uzatabileceği düşünülmektedir (192). Bu bulgular NO düzeyi düşüklüğünün mortalite üzerine katkısı olabileceğini düşündürmektedir ancak bizim çalışmamızda NO düzeyi ile kötü prognoz (ölen ve PAB'ı yüksek seyreden hastalar) arasında bir ilişki saptanmadı.

NO sentezini regüle eden NOS enziminin aktivitesi ise endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) molekülü ile düzenlenmektedir. ADMA'nın, NO'nin endojen inhibitörü olduğu gösterilmiştir (178).

Bizim olgularımızda kötü prognozlu grubu tahmin etmede tedavi öncesi NO ve ADMA düzeylerine baktığımızda bir fark saptayamadık ancak 3 aylık tedavi sonunda ADMA düzeyinde düşüş ve NO düzeyinde artış saptandı ($p<0.001$) (Tablo 15). Tedavinin ADMA ve NO düzeylerine olan etkisinin ne şekilde olduğu bilinmemekle birlikte bunun tedavi sonrası hipoksinin düzelmesine ve/veya sürecin uzamasına bağlı kompansatuar mekanizmalarla oluşmuş olabileceği sonucuna varıldı.

Yüksek ADMA konsantrasyonları, örn, koroner arter hastalığı konjestif kalp yetmezliği, periferik arteriyel oklüzyon hastalığı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğerleri gibi bir çok kardiyovasküler ve metabolik hastalıkta

ölçülmüştür. Plazma ADMA seviyeleri KTEPH'li hastalarda artmıştır. Bizim çalışmamızda ADMA seviyeleri tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında düşmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (0.66 ± 0.21 dan 0.53 ± 0.19 a düştü, $p>0.05$).

Saitoh ve ark. konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada ADMA ve NO düzeylerini araştırmışlar ve akut dönem konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kronik grup ve kontrol grubuna göre ADMA düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır. NO seviyelerini kronik grupta akut ve kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır. Kronik konjestif kalp yetmezliği grubunda NO düzeylerinin yüksek olmasının kompansatuar mekanizmalarla oluşmuş olabileceği sonucuna varmışlardır (193).

Akciğerler, hassas bir dengede olan ve net NO üretimini belirleyen NOS ve ADMA'nın ana kaynağıdır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar NOS aktivitesinde ADMA'nın önemli bir rolünün olduğunu ortaya koymuştur. NOS aktivitesinin ADMA ile inhibisyonu sonucu vazodilatör etkili NO sentezi olamamakta ve bu da çeşitli klinik durumların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Çok sayıda çalışma ADMA seviyelerinde hafif artışların bile kardiyovasküler olay oranında artışa sebep olduğunu göstermiştir (178,194,195).

Sung Won Bae ve ark. akut koroner sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada ADMA ve arjinin düzeylerini araştırmışlar ve ADMA düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olarak saptamışlardır (196).

Yakın zamanda Meinitzer ve ark. (194), anjiyografi ile tespit edilen koroner arter hastalığı olan 2543 hastada, ortalama 5.45 yıl takip süresince gelişen kardiyovasküler mortalite ve ADMA ilişkisini değerlendirmişlerdir. Sonuçta; yüksek plazma ADMA konsantrasyonunun diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda mortalite için prediktör olduğunu göstermişlerdir.

ADMA ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışma AtheroGene çalışmasıdır (195), bu çalışma koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılmış bir prospektif kohort çalışmasıdır ve ADMA ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Miyazaki ve ark. (197) ADMA seviyelerinin koroner ve periferik arter hastalığı olmayan 116 olguda yaş, ortalama arteriyel basınç ve glukoz toleransı ile korele olduğunu bulmuşlardır. En ilginç olanı ADMA düzeylerinin karotid arterin intima-media kalınlığı ile korele olduğudur. İleri yaş ve yüksek ADMA seviyeleri kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin en güçlü habercisi olarak bulunmuştur (198).

Valkonen ve ark.(199) 150 orta yaşlı sigara içmeyen kişiyi içeren vaka kontrol çalışmasında yüksek ADMA seviyeleri olanlarda akut koroner olay risk artışını 3.9 kat buldular. Sonuçta ADMA molekülü aterosklerozun kritik aşamaları ile yakın ilişkili görülmektedir. Yapılan tüm çalışmalarda ADMA molekülünün temel olarak kalp ve damar sisteminin sağlığını olumsuz yönde etkilediği ve ADMA'nın yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

Nijveldt ve arkadaşları ADMA'nın yoğun bakımdaki hasta ölümlerinin en güçlü prediktörü olduğunu bulmuşlardır.(200) Bu hastalarda ADMA düzeyi en yüksek olanlardaki mortalite en düşük olan gruptakinden 17 kat fazla olarak bulunmuştur. Üstelik bu olguların kardiyovasküler hastalığa sahip olmadıkları bildirilmiştir.

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'li hastaların 69'una PEA 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 ve ADMA seviyeleri yüksek olan hastaların sağkalımı düşük olanlara göre daha kötü bulunmuştur. ADMA'nın akut olarak takviyesi, sağlıklı deneklerde pulmoner vasküler direnci arttırdığı ve atım hacmini azalttığı bulunmuştur (201).

KTEPH'li hastalarda artmış ADMA seviyelerinin bulunması, KTEPH ve PAH'ın patofizyolojik özellikler paylaştığı görüşünü güçlendirmektedir. Bunun aksine, akut venöz tromboembolizm ADMA plazma seviyelerini etkilememektedir (201).

Ancak bizim akut pulmoner embolili olgularımızda başlangıçta ADMA düzeyleri yüksek iken tedavi ile azalma saptandı (0.64 ± 0.19 dan 0.49 ± 0.16 ya düştü).

Mortalitenin değerlendirildiği çok sayıda çalışmada ADMA ve kardiyovasküler mortalite ilişkisi araştırılmış ve güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır. Bizde bu amaçla pulmoner embolili olgularda mortalite ilişkisini araştırdığımızda ADMA düzeyi ve mortalite arasında bir ilişki bulunamadı. Mortalite yönünden bakıldığında ölen olgular, 3 ay sonunda pulmoner arter basıncı yüksek olanlar ve iyileşenler arasında başlangıç ADMA düzeyleri arasında bir fark saptanmadı. ADMA'nın KTEPH gelişecek olguları tahmin etmede yardımcı bir belirteç olmadığı saptandı.

Zoccali ve ark. tarafından yapılan çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği görülen hastalarda ADMA ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre, KBY görülen hastalarda ADMA seviyesi kardiyovasküler olaylar sonucunda oluşabilecek mortalitenin güçlü bir belirteci olarak bildirilmiştir (198).

Literatürde benzer çalışmalara bakıp değerlendirdiğimizde, 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 pulmoner vasküler basınç ile serum ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon ve mixed venöz oksijen saturasyonu ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada $0,1 \text{ mg/kg/dk}$. ADMA'nın 40 dakika süreyle infüzyonu sonrası sağ atrium basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı ölçtüler. Sağ atrium basıncı ve pulmoner vasküler rezistansın arttığını gözlemlediler. Bu çalışma ADMA'nın akut infüzyonunun pulmoner vasküler rezistansı artırıp kalp atım hacmini azalttığını göstermiştir (202).

Deneyssel pulmoner hipertansiyon oluşturulan çalışmalarda (Pullamsetti ve ark.) ratlarda gerek serum gerekse de dokuda ADMA ve SDMA düzeylerini araştırdılar.

Araştırmacılar doku ve serum ADMA ve SDMA düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada DDAH ekspresyonundaki azalma ile ADMA artışını açıklamışlardır (203).

İdiopatik pulmoner hipertansiyonun şiddetli formlarında hipoksi sonucu artmış oksidan stresin sonucu olarak DDAH aktivitesi azalabilir, bu da ADMA seviyelerinin artmasına ve durumun daha da ağırlaşmasına sebep olabilir. Bu bulgu birkaç çalışmayla pekiştirilmiştir. Ratlarda hipoksi sonucu oluşturulan pulmoner hipertansiyonun pulmoner DDAH ekspresyonunun azalması sonucu ADMA yükselişiyle meydana gelmiş olabileceği önerilmiştir (202).

Millat ve ark. 1 hafta süreyle hipoksiye maruz bırakılan ratlarda eNOS ekspresyonundaki artışa rağmen ADMA düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (5).

Aneman ve ark hemorajik şok yaptıkları hayvanlarda hemoraji öncesi ve sonrası ADMA düzeylerini araştırmışlardır. Hemorajik şok oluşturulan hayvanlarda meydana gelen hipoksi ve oligüri tablosu sonucu ADMA düzeylerini hemoraji öncesi değerlerine göre yüksek olarak bulmuşlardır (204).

Yıldırım ve ark. 3 hafta süreyle hipoksiye (%10 O₂) maruz bırakılan ratlarda doku ADMA miktarını araştırmışlardır. ADMA miktarını hipoksik grupta normoksik gruba göre yüksek olarak bulmuşlardır (205).

Ancak bizim çalışmamızda orta-ağır hipoksik olgular ile hafif hipoksik gruptaki olgularda ADMA düzeyi yönünden karşılaştırdığında bir fark saptanmadı (Tablo 20). Normoksik olgu 1 vaka olduğundan değerlendirilmedi.

ADMA ve homosistein arasındaki ilişki aralarında çok etkileşim olduğundan dolayı ilginçtir. Homosistein DDAH aktivitesini inhibe edebilir. Bu, enzimin aktif bölgesindeki sistein rezidüsüyle etkileşimi yoluyla olabilir. Homosistein metilasyonda anahtar rolü oynar. S-Adenozilmetiyonin arjinin metilasyonunda metil vericisidir ve ürünü S-adenozil homosisteindir bu da homosisteine çevrilir. Metiyonin döngüsünün yüksek olması homosistein seviyelerini artırır bu da endotelial disfonksiyonla beraber seyrederek. Sistein gibi sülfhidril bloke edici ajanlar DDAH enzimini inhibe ederler. Dithiothreitol gibi dithiol redükthanları bu inhibisyonu engelleyebilir veya tersine çevirebilir (206).

Stuhlinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada homosisteinin endotelial hücre kültüründe DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeylerini yükselttiğini gözlemlemişlerdir (207).

Bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3 ayındaki kontrollerinde ADMA ve homosistein düzeyi arasında korelasyon incelendiğinde aralarında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Hiperhomosisteinemi, vitamin B12, vitamin B6, kobolamin, folat veya pridoksin gibi vitamin eksiklikleri sonucu veya metiyonin metabolizmasındaki genetik enzim defektleri sonucunda ortaya çıkar. Hem arteriyel hemde venöz tromboza neden olduğu ispatlanmış tek kalıtsal trombofili nedenidir. Hiperhomosisteinemi değişik mekanizmalar ile tromboz gelişimini tetiklediği düşünülmektedir; süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijenlerin yapımına neden olarak endotel hücrelerini etkilediği; düz kas hücrelerine etki ederek proliferatif cevaba neden oldukları ve kollagen yapımını artırdıkları; monositlerde doku faktörü yapımını artırarak, edinsel aktive protein C(APC) direnci oluşturarak ve trombositlerde tromboksan sentezini artırarak pıhtılaşma sistemini etkiledikleri konusunda in vitro çalışmalar mevcuttur (10). Hiperhomosisteinemi PTE için ispatlanmış bir risk faktörüdür ve trombotik risk artışı (yaklaşık olarak 2-4 kat) ile ilişkilidir (11).

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda homosisteinin serum seviyesi yükselmiştir, homosistein metabolizmasında vitamin B12'nin rolü nedeniyle genellikle vitamin replasmanı ile normale döner. Hiperhomosisteinemi myokardiyal infarktüs, inme ve venöz tromboziste artmış risk ile ilişkilidir (12). Genetik enzim eksikliklerinden en sık görüleni sistatyonin beta sentaz eksikliğidir. Hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olduğu ispatlanmış tek kalıtsal trombofili nedenidir. Hiperhomosisteinemi değişik mekanizmalar ile tromboz gelişimini tetiklemektedir (10). Bölümümüzde yapılan risk artışının araştırıldığı tez çalışmasında en fazla risk artışına neden olan trombofili nedeni hiperhomosisteinemi olduğu saptandı. Yapılan bu çalışmada hiperhomosisteineminin PTE riskini 19 kat artırdığını (OR=19.06, GA=2.40-151.15), sigara içimi ve immobilité ile homosistein arasında korelasyon olduğu saptandı (208). Bizim çalışmamızda 100 olgunun 58'inde homosistein düzeyi yüksek bulundu. Olgularımızın 2' si sigara içmekteydi.

Kalp hastalığı için homosistein yüksekliği önemli bir risk faktörüdür. Homosistein konsantrasyonunu 3 µmol/L düşürmek; iskemik kalp hastalığı riskini %16, derin ven trombozunu %25, stroke riskini %24 azaltır (209).

Bizim çalışmamızda kötü prognozlu olgularımızın %58'sinde homosistein düzeyi yüksek bulundu. Ancak bölgemizde homosistein seviyesindeki yükseklik nedeniyle olsa gerek iyi prognozlu olgularımızın %57'sinde de homosistein düzeyi yüksek bulundu.

Çalışmamızda pulmoner arter basınçları yüksek ve perfüzyon sintigrafisi orta-yüksek olasılıklı saptanan/ölen olgular ile tedavinin 3.ayında düzelen olgular arasında homosisteinin başlangıç değerleri açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Her iki grupta homosisteinin tedavi başlangıcı ve tedavinin 3.ayındaki düzeyleri ADMA ile pozitif korelasyon gösterdi. Homosistein ve folik asit düzeylerinde tedavi ile belirgin bir değişiklik olmazken pulmoner arter basınçları yüksek ve perfüzyon sintigrafisi orta-yüksek olasılıklı saptanan KTEPH hastası adayı kabul edilen grupta vitamin B12 düzeylerinde tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı fakat bulunan değer normal sınırlar içerisinde idi.

Hafif hipoksik grup ile orta-ağır hipoksik grup arasında tedavi başlangıcındaki homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın amacı tedavi öncesi ve sonrası NO, ADMA, Homosistein düzeylerini değerlendirerek 3 aylık takip ve tedavi sonrasında tam düzelen pulmoner embolili olguları ile pulmoner hipertansiyonu olan olgular arasında bu parametrelerin kötü prognozu tahmin edebilen bir belirteç olup olmayacağını saptamaktır.

1. Pulmoner emboli tanısı ile tedaviye başlanılan olguların %15'i tedavi esnasında kaybedildi.
2. Pulmoner embolide prognozun belirlenmesinde PAB yüksekliği, hipoksemi varlığı ve HDL seviyelerinin düşük olmasının önemli olduğu;
3. Prognozun belirlenmesinde serum NO, ADMA ve Homosistein düzeylerinin bakılmasının yarar sağlamadığı;
4. Akut pulmoner embolide NO'nun düştüğü ve ADMA'nın yükseldiği saptandı.
5. Tedavi ile NO düzeyinin yükseldiği ve ADMA düzeyinin ise azaldığı; bunun hipoksinin düzelmesine bağlı olabileceği düşünüldü.
6. Hipoksemi derecesi ile ADMA, NO ve Homosistein düzeylerinde değişiklik olmadığı ancak PAB yüksekliğinin beklenildiği gibi orta-ağır hipokside daha yüksek olduğu bulundu.
7. Homosistein ve ADMA düzeyleri arasında tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında literatürlerle uyumlu olarak anlamlı korelasyon saptandı.
8. Aktif sigara içicisi olmamasına, vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri normal olmasına rağmen olgularımızın %58 inde Homosistein düzeyi yüksek bulundu.
9. İlginç olarak normal sınırlarda olmasına karşın ve genel bilinenin aksine vitamin B12 düzeyi kronik tromboembolik grupta yüksek bulunurken tedavi ile düşmüştür. Kötü prognozun tayininde belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *GumGemet*.109: 369-84, 2001.
2. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP, Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA(eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: International Edition McGraw Hill, 1297-329,1998.
3. 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.
4. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of CTEPH after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 35: 2257-64, 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 HypoxiaInduced Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 108: 1493-1498, 2003.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 158: 585-93, 1998.
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. Orhan Arseven. Akut pulmoner embolism. *Göğüs hastalıkları acilleri*. Ekim N, Türkteş H, eds. Ankara: BilimselTıp Yayınevi, s: 247-265, 2000.
9. Turkstra F, Kuijer PMM, van Beck EJR Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann. Intern Med*; 12: 775-781, 1997.
10. Miletich JP, Sherman L, Broze GJJ. Absence of thrombosisin subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 317:991–996, 1987.

11. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb*; 14: 1080– 1083, 1994.
12. Kaplan ED. Association between homocyst(e)ine levels and risk of vascular events. *Drugs Today (Barc)* 39: 175-92, 2003.
13. Cantu C, Alonso E, Jara A, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 35: 1790-4, 2004.
14. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GC, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*; 274:1049–1057, 1995.
15. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest*; 81:466–474, 1988.
16. Killian Robinson, MD; Kristopher Arheart, EdD; Helga Refsum, PhD; Lars Brattström, MD, PhD; Godfried Boers, MD; Per Ueland, PhD; Paolo Rubba, MD; Roberto Palma-Reis, MD; Raymond Meleady, MRCPI; Leslie Daly, PhD; Jacqueline Witteman, MD; Ian Graham, FRCPI. Low Circulating Folate and Vitamin B₆ Concentrations Risk Factors for Stroke, Peripheral Vascular Disease, and Coronary Artery Disease. *Circulation*; 97: 437-443, 1998.
17. Öngen G. Akciğer Embolisi. Erk M. (ed). *Göğüs Hastalıkları* (1. cilt). İstanbul; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 551-579, 2001.
18. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Özyardımcı N, ed. Cilt II. Bursa: UÜ Kitabevi; s: 1011-1025, 1999.
19. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper- extremity deep vein thrombosis. *Circulation* 106: 1874-80, 2002.
20. Samuel Z Goldhaber. Pulmonary Embolism. *Lancet* 363: 1295-305, 2004.

21. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 21: 1301-1336, 2000.
22. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH, et al. Factors Associated with An Antemortem Diagnosis of Major Pulmonary Embolism. *Am J Med* 73: 822-826, 1982.
23. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) , *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide* (5th ed). New York, McGraw-Hill Co, 396-401, 2000.
24. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 21: 1301-36, 2000.
25. Harold IP, Mark AK, Alfred PF. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Ed: AP Fishman. Mc Graw- Hill Newyork; pp.1297-1329, 1998.
26. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 144:812-21, 2006.
27. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol*, 40: 580-94, 2004.
28. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 162: 747-56, 2002.
29. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem*, 49: 1846-53, 2003.
30. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 129: 1006-11, 1998.
31. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 864-71, 1999.

32. 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.
33. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 120: 474-81, 2001.
34. Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 136: 691-700, 2002.
35. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest*, 133: 358-62, 2008.
36. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 16: 534-8, 1995.
37. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*, 85: 628-34, 2001.
38. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*, 210: 689-91, 1999.
39. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 85: 462-468, 1992.
40. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*, 24: 13-28, 2003.
41. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology*, 205: 447-52, 1997.
42. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med*, 116: 84-90, 2004.

43. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med*, 24: 29-38, 2003.
44. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*, 58:470–84, 2003.
45. James H. Thrall, Harvey A Ziesmann. *Nuclear Medicine: Requisites*. London: Mosby 2th ed. 145-167, 2002.
46. PIOPED Investigators. The value of the ventilation/ perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263: 2753-9, 1990.
47. Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary Arteriography: Indications, Technique, Normal findings and complications. In: Baum S, eds. *Abram's Angiography Vascular and Interventional Radiology*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company, 768-785, 1997.
48. Smith TP. Pulmonary Embolism; what's wrong with this diagnosis? *AJR* 174: 1489- 1497, 2000.
49. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) , *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide* (5th ed). New York, McGraw-Hill Co, 396-401, 2000.
50. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, (eds), *Hurts's The Heart* (10th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, 1625-1643, 2001.
51. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology*, 210: 353-9, 1999.
52. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126:163-696, 2004.

53. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*, 338: 409-15, 1998.
54. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Sub- cutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*, 134: 191-202, 2001.
55. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 349: 1695-702, 2003.
56. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 584-617, 2000.
57. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*, 24: 73-91, 2003.
58. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guideliness (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, 133: 454-545, 2008.
59. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 347: 1143-50, 2002.
60. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126: 401, 2004.
61. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 80: 184-8, 1997.
62. Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 35: 22-27, 2002.

63. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation*, 113: 577-82, 2006.
64. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129:1018-23, 2005.
65. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest*, 132: 657-63, 2007.
66. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet*, 338:1186–1189, 1991.
67. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest*, 100:655–658, 1991.
68. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC 3rd. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. *J Surg Res*, 9: 347-52, 1969.
69. Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*, 79: 1240-4, 2005.
70. Clarke DB. Pulmonary embolectomy re-evaluated. *Ann R Coll Surg Engl*, 63: 18-24, 1981.
71. Streiff MB. Vena caval filters: A comprehensive review. *Blood*, 95: 3669-77, 2000.
72. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest*, 122: 963-7, 2002.
73. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year followup of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 18: 187-8, 2006.
74. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thrombus in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*, 129: 192-197, 2006.
75. Prins MH, Hutten BA, Kopman MM, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 82: 892-8, 1999.

76. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thromboembolism. *Ann Intern Med.*, 125: 1-7, 1996.
77. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med.*, 332: 1710-1, 1995.
78. Büller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis for venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 349: 702-4, 2003.
79. 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.
80. Dalovich LR, Ginsberg SJ, Douketis JD, et al. A metaanalysis comparing LMWH with UFH in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.*, 160(2): 181-8, 2000.
81. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*, 334: 674, 2007.
82. Pinede, L, Ninet, J, Duhaut, P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*, 103:2453, 2001.
83. Kearon, C, Gent, M, Hirsh, J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 340:901, 1999.
84. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 29:2276–315, 2008.
85. Agnelli, G, Prandoni, P, Becattini, C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.*, 139:19, 2003.

86. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent VTE after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous Idiopathic event in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation*, 108: 313-8, 2003.
87. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest*, 131: 517-23, 2007.
88. Okada O. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rippon Rinsho*, 59(6):1168-74, 2001.
89. Fedullo P. F, Auger W. R, Channick R. N et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 22 (3):561-81, 2001.
90. Karabıyıköğlu G. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, in Metintaş M: Pulmoner tromboemboli. ASDT Toraks yayınları, Eskişehir, 253-264, 2001.
91. Karabıyıköğlu G, Önen Z P. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, in Şahin A, Kaya A: Venöz tromboembolizm: tanı ve tedavi. Bilimsel Tıp Ankara; 203-212, 2005.
92. Meysman M, Dilltoer M, Raeve H. D, Monsieur I, Huyghens L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and vascular transformation of the lymph node sinuses. *Eur Respir J*, May; 10 (5): 1191-3, 1997.
93. 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.
94. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc*, 3: 568-570, 2006.
95. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Eur Respir J*, 23: 637-48, 2004.
96. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.*, 24: 273-85, 2003.
97. Auger WR, Kerr KM, Kim NHS, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*, 22: 453-66, 2004.

98. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 99:1325–1330, 1999.
99. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 345:1465–1472, 2001.
100. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo PF. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest*. 84: 679–683, 1983.
101. Moser KM, Page GT, Ashburn WL, Fedullo PF. Perfusion lung scans provide a guide to which patients with apparent primary pulmonary hypertension merit angiography. *West J Med*. 148:167–170, 1988.
102. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, Derbekyan V. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 144: 27–30, 1985.
103. Powe JE, Palevsky HI, McCarthy KE, Alavi A. Pulmonary arterial hypertension: value of perfusion scintigraphy. *Radiology*. 164:727–730, 1987.
104. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Yung GL, Rubin LJ. “High probability” perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 162:1974–1978, 2000.
105. Rush C, Langleben D, Schlesinger RD, Stern J, Wang NS, Lamoureux E. Lung scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomatosis: a rare disorder causing primary pulmonary hypertension. *Clin Nucl Med*. 16: 913–917, 1991.
106. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Channick RH, Yi ES, Moser KM. Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 152:367–373, 1995.
107. Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, Kersjes W, Moll R, Schweden F. Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 17: 185–189, 1994.

108. Bergin CJ, Rios G, King MA, Belezzuoli E, Luna J, Auger WR. Accuracy of high-resolution CT in identifying chronic pulmonary thromboembolic disease. *AJR Am J Roentgenol.*166:1371–1377, 1996.
109. Heinrich M, Uder M, Tscholl D, Grgic A, Kramann B, Schafers HJ. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.*127:1606 –1613, 2005.
110. Oikonomou A, Dennie CJ, Muller NL, Seely JM, Matzinger FR, Rubens FD. Chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: correlation of postoperative results of thromboendarterectomy with preop preoperative helical contrast-enhanced computed tomography. *J Thorac Imaging.*19: 67–73, 2004.
111. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner KF. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol.*13: 2365–2371, 2003.
112. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation.*91: 741–745, 1995.
113. Carlin BW, Moser KM. Pulmonary artery obstruction due to malignant fibrous histiocytoma. *Chest.*92: 173–175, 1987.
114. Endrys J, Hayat N, Cherian G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Heart.*78: 171–176, 1997.
115. Bergin CJ, Hauschildt J, Rios G, Belezzuoli EV, Huynh T, Channick RN. Accuracy of MR angiography compared with radionuclide scanning in identifying the cause of pulmonary arterial hypertension. *AJR Am J Roentgenol.*168:1549 –1555, 1997.
116. Mayer E, Kriegsmann J, Gaumann A, Kauczor HU, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Oelert H. Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 121:77– 82, 2001.

117. Pitton MB, Duber C, Mayer E, Thelen M. Hemodynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 94:2485–2491, 1996.
118. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 182:393–398, 1992.
119. Nicod P, Peterson K, Levine M, Dittrich H, Buchbinder M, Chappuis F, Moser K. Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 107:565–568, 1987.
120. Mayer E, Petko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 3: 589-93, 2006
121. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments / interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126:63-71, 2004.
122. Mayer E. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 136:491-7, 2006.
123. Menzel T, Kramm T, Wagner S, et al. J. Improvement of tricuspid regurgitation after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 73: 756-61, 2002.
124. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 3: 594-600, 2006.
125. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 3: 601-7, 2006.
126. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil treatment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 30: 922-7, 2007.

127. Coddiffe R, Kieley DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Crit Care Med* 177: 1122-27, 2008.
128. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81: 1518, 1982.
129. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 119: 818-23, 2001.
130. Palmer RMJ, Ferrige A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-526, 1987.
131. Marsden PA, Heng HHQ, Scherer SW et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 268: 17 478-88, 1993.
132. Chartrain NA, Geller DA, Koty PP et al. Molecular cloning, structure and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 269: 6765-72, 1994.
133. Giad A, Saleh D: Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl Med* 333: 214-221, 1995.
134. Xue C, Johns RA: Endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 333: 1642-1644, 1995.
135. Guembe L, Villaro AC: Histochemical demonstration of neuronal nitric oxide synthase during development of the Mouse respiratory tract. *Am J Resp Cell Mol Biol* 20: 342-351, 1999.
136. Sherman TS, Chen Z, Yuhanna IS, Lau KS, Margraf LR, Shaul PW: Nitric oxide synthase isoform expression in the developing lung epithelium. *Am J Physiol* 276: L383-L390, 1999.

137. Shaul PW, North AJ, Brannon TS, Ujite K, Wells LB, Nisen PA, Lowenstein CJ, Snyder SH, Star RA: Prolonged in vivo hypoxia enhances nitric oxide synthase type 1 and 3 gene expression in adult rat lung. *Am J Resp Cell Mol Biol* 13:167-174, 1995.
138. Degnim AC, Nakayama DK: Nitric oxide and the pulmonary artery smooth muscle cell. *Semin Pediatr Surg* 5: 160-164, 1996.
139. Watkins DN, Peroni DJ, Basclain KA, Garlepp MJ: Expression and activity of nitric oxide synthase in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 16:629-639, 1997.
140. Ozkan M, Dweik R. Nitric Oxide and Airway Reactivity. *Clin Pulm Med* 8: 199-206, 2001.
141. Dweik R. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Clev Clin J Med* 68: 486-493, 2001.
142. Ellis JL, Undem BJ. Inhibition by L-NG-Nitro-L-Arginine of Nonadrenergic-Noncholinergic-mediated relaxation of human Isolated Central and Peripheral Airways. *Am Rev Respir Dis* 146: 1543-47, 1992.
143. Jang AS, Choi IS, Lee S, et al. Nitric oxide metabolites in induced sputum; a marker of airway inflammation in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 29: 1136-1142, 1999.
144. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest* 101: 660-6, 1998.
145. Barnes PJ. Nitric Oxide. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. Third edition. London: Academic Press, p.369-88, 1998.
146. Al-Ali MK, Howarth PH. Nitric oxide and the respiratory system in health and disease. *Respir Med* 92:701-15, 1998.

147. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 92: 639-46, 1987.
148. Barnes PJ. Nitric Oxide. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. Third edition. London: Academic Press, 369-88, 1998.
149. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-6, 1987.
150. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 338: 1173-4, 1991.
151. Ozkan M, Laskowski D, Dweik RA, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 179 233-43, 2002.
152. Nong Z, Hoylaerts M, Van Pelt N, Collen D, Janssens S. Nitric oxide inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ Res* 81: 865-9, 1997.
153. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB* 6: 3051-64, 1992.
154. Barnes PJ. Nitric Oxide and Airway Disease. *Ann Med* 27: 389-93, 1995.
155. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 343: 133-35, 1994.
156. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 26: 1898-1902, 1992.
157. Anggard E. Nitric oxide Mediator, murder, and medicine. *Lancet* 343:1199-1206, 1994.

158. Darley-USmar V, Halliwell B. Blood radicals-Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharmacol Res* 13:649-662, 1996.
159. Kerwin JF Jr, Lancaster JR Jr, Feldman PL. Nitric oxide: a new paradigm for second messengers. *J Med Chem* 38: 4343-62, 1995.
160. Bayındır O. Nitric oksidin reaktivitesi, sentezi ve analiz metodları. EÜTF Yayınları, 83: 14-21, 1996.
161. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 13:371-378, 1999.
162. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 384-9, 1995.
163. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 26:15-23, 1998.
164. Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol.* 5: 977–983, 1993.
165. McBride AE, Silver PA. State of the Arg: protein methylation at arginine comes of age. *Cell.* 106:5–8, 2001.
166. Krause CD, Yang ZH, Kim YS, Lee JH, Cook JR, Pestka S; Protein arginine methyltransferases: Evolution and assessment of their pharmacological and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2006.
167. Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Boger SM. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res.* 87: 99–105, 2000.
168. Yıldırım 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.

169. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J.Cardiovasc. Pharmacol.* 20 (Suppl.12): 60-62, 1992.
170. Faraci FM, Brian JE, Heistad DD, Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Am. J.Physiol.* 269:H1522-H1527, 1995.
171. Kurose I, Iqbal R, Grisham MB, Granger DN, Effects of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis on postcapillary venules. *Am.J.Physiol.* 268:H2224-H2231, 1995.
172. Segarra G, Medina P, Ballaster RM, Lluch P, Aldasoro M, Vila JM, Lluch S, Pelligrino DA. Effects of some guanidino compounds on human cerebral arteries. *Stroke* 30:2206-2211,1999.
173. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S, Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-575, 1992.
174. Tsikas D, Sandmann J, Böger RH, Gutzki FM, Mayer B, Frölich JC. Assessment of nitric oxide synthase activity by gas chromatography-mass spectrometry. *J.Chromatogr. B* 742:143-153, 2000.
175. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 95:2068-2074, 1997.
176. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tangphao O, Tsao PS, Chan JR, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:1842-1847, 1998.
177. Kielstein JL, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller HH, Böger RH. Relationship of ADMA to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int.* 59(Suppl.78):9-13, 2001.
178. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24:1023-1030, 2004.

179. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NGdimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem.* 264:10205–10209, 1989.
180. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem.* 117:237–238, 1995.
181. Cooke JP. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20:2032-2037, 2000.
182. 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.
183. 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.
184. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin. Chem.* 3618:1440-1443, 1990.
185. Tyler RC, Muramatsu M, Abman SH, Stelzner TJ, Romdan DM, Bloch KD, McMurtry IF: Variable expression of endothelial NO synthase in three forms of rat pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 276:L297-L303, 1999.
186. Xue C, Johns RA: Upregulation of nitric oxide synthase correlates temporarily with onset of pulmonary vascular remodeling in the hypoxic rat. *Hypertension* 28: 743-753, 1996.
187. Resta T, Chicoine LG, Omdahl JL, Walker BR: Maintained upregulation of pulmonary eNOS gene and protein expression during recovery from chronic hypoxia. *Am J Physiol* 276: H699-H708, 1999.
188. Lecras TD, Xue C, Rengasamy A, Johns RA: Chronic hypoxia upregulates endothelial and inducible NO synthase gene and protein expression in rat lung. *Am J Physiol* 270: L164-L170, 1996.

189. Capellier G, Jacques T, Balvay P, et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 23:1089–92, 1997.
190. Tanus-Santos JE, de Nucci G. Low-dose inhaled nitric oxide attenuates hemodynamic changes following pulmonary air embolism in dogs [abstract]. *Anesth Analg* 86:155, 1998.
191. Gries A, Böttiger BW, Dörsam J, et al. Inhaled nitric oxide inhibits platelet aggregation after pulmonary embolism in pigs. *Anesthesiology* 86:387–93, 1997.
192. Gries A, Bode C, Peter K, et al. Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, P-selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo. *Circulation* 97: 1481–7, 1998.
193. Saitoh M, Osanai T, Kamada T, Matsunaga T, Ishikawa H, Hanada H, Okumura K. High Plasma Level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level. *Heart Vessels* 18:177-182, 2003.
194. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 53(2):273-83, 2007.
195. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 97:53-9, 2005.
196. Won Bae S, Stühlinger MC, Yoo HS, Hyun KY, Park HK et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Newly Diagnosed Patients With Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris During Two Weeks of Medical Treatment *Am J Cardiol* 95: 729–733, 2005.
197. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141-1146, 1999.

198. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L *et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358:2113–7, 2001.
199. Valkonen A, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R *et al.* Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1455–9, 2003.
200. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van der Hoven B, Siroen MP, Kuik DJ, Rauwerda JA *et al.* Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 22: 23–30, 2003.
201. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Wolzt M, Lang IM. *Am J Respir Crit Care Med.* 176(11):1154-60, 2007.
202. 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.
203. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P *et al.* Increased levels and reduced catabolism asymmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *The FASEB Journal* 19: 1175-7, 2005.
204. Anemon A, Backman V, Snygg J, Von Bothmer C, Fandriks L, Petterson A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 44(3): 111-4, 1994.
205. 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.
206. Mark F. McCarty. *Medical Hypotheses* 63: 699–708, 2004.

207. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 104: 2569-2575, 2001.
208. Akbulut S. Pulmoner Tromboembolide Risk Faktörleri Ve Yüzey Adezyon Molekülleri İle İlişkisi, Zonguldak karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak s1-84 2009.
209. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 4: 61–65, 2003.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

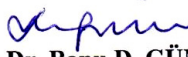
TOPLANTI TARİHİ : 19.03.2009
TOPLANTI NO : 2009/04

KARARLAR :

12- Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının “Pulmoner Emboli Olgularında ADMA, NO ve Homosistein Düzeyleri” konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı