



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ GEÇİREN**  
**HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI**  
**ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN DÜZEYİ İLE**  
**PULMONER HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevinç Ateş**

**KAYSERİ-2013**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ GEÇİREN  
HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI  
ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN DÜZEYİ İLE  
PULMONER HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevinç Ateş**

**Danışman  
Prof. Dr. Ramazan DEMİR**

**KAYSERİ-2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan DEMİR, Prof. Dr. İnci GÜLMEZ, Prof. Dr. F. Sema OYMAK, Doç. Dr. Hakan BÜYÜKOĞLAN, Yrd. Doç. Dr. Nuri TUTAR, Yrd. Doç. Dr. İnsu YILMAZ'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilimdalı Başkanı Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU'na teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık dönemim boyunca yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma, göğüs hastalıkları bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, maddi manevi desteğini esirgemeyen ailem ve eşime teşekkür ederim.

**Dr. Sevinç ATEŞ**

**Kayseri, 2013**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PULMONER EMBOLİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Klinik .....	5
2.1.4. Ekokardiyografi .....	11
2.2. ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN (ADMA).....	13
2.2.1. ADMA ve Nitrik Oksit(NO).....	13
2.2.2. ADMA sentez ve metabolizması .....	14
2.3. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON(PAH) .....	16
2.3.1. Epidemiyoloji.....	17
2.3.2. Patogenez .....	17
2.3.3. Doğal Gidiş.....	18
2.3.3.1. Genel Tedavi Yaklaşımları .....	18
2.3.3.2 Genel Önlemler .....	20
2.3.3.3. Antikoagülanlar .....	21
2.3.3.4. Diüretikler .....	22
2.3.3.5.Oksijen Tedavisi.....	22
2.3.3.6. Kalp Glikozidleri.....	23

2.3.4.Özgül Tedaviler .....	23
2.3.4.1. Kalsiyum Kanal Blokörleri .....	23
2.3.4.2.Prostasiklin Analogları.....	24
2.3.4.3.Endotelin Reseptör Antagonistleri .....	24
2.3.4.4.Tip 5 Fosfodiesteraz İnhibitörleri.....	24
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>36</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>51</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>53</b>

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	PTE’de görülen klinik semptom ve bulgular .....	6
Tablo 2.	Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması.....	7
Tablo 3.	Modifiye Geneva skorlaması .....	7
Tablo 4.	PTE’de saptanabilecek akciğer grafisi bulguları .....	8
Tablo 5.	PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları .....	9
Tablo 6.	NYHA fonksiyonel sınıflaması .....	19
Tablo 7.	Tedavi başlangıcındaki laboratuvar verileri .....	29
Tablo 8.	Tedavi öncesi hasta grup ve sağlıklı grubun karşılaştırılması .....	30
Tablo 9.	Verilerin kadın ve erkek hastalar arasında dağılımı .....	31
Tablo 10.	Hastaların ilk hastaneye başvuru semptomları .....	31
Tablo 11.	Tedavi öncesi DVT olan ve olmayan grupta D dimer, ADMA, homosistein, PAB ve EF değerleri.....	32
Tablo 12.	t-PA verilen (masif pulmoner emboli) ve verilmeyen grupta tedavi öncesi yaş ortalaması, D dimer, sağ ventrikül çapı, homosistein, ADMA ve PAB değerleri .....	32
Tablo 13.	Tedavi öncesi ve sonrası ADMA, PAB, sağ ventrikül çapı ve EF değerleri .....	33
Tablo 14.	Tedavi öncesi pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan grupta ADMA düzeyleri.....	33
Tablo 15.	Tedavi sonrası ADMA ve PAB ilişkisi.....	34
Tablo 16.	Hasta grubunda D dimer ADMA düzeyi ilişkisi .....	34
Tablo 17.	ADMA ve sağ ventrikül çapı ilişkisi .....	35
Tablo 18.	Sigara içen ve içmeyen hasta grubunda ADMA düzeyleri.....	35
Tablo 19.	Sigara içen ve içmeyen sağlıklı grupta ADMA düzeyleri .....	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>6DYT</b>	: Altı Dakika Yürüme Testi
<b>ADMA</b>	: Asimetrik Dimetilarjinin
<b>APC</b>	: Aktive Protein C
<b>BNP</b>	: Brain Natriüretik Peptid
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>DDAH</b>	: Dimetilarjinin Dimetil Amino Hidrolaz
<b>DMAH</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>DVT</b>	: Derin Ven Trombozu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>eNOS</b>	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
<b>ETRA</b>	: Endotel Reseptör Antagonistleri
<b>İPAH</b>	: İdiopatik Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KTEPH</b>	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>nNOS</b>	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>NSAİD</b>	: Non-Steroid Anti-enflamatuar İlaç

<b>NYHA</b>	: New York Kalp Birliği (New York Heart Association)
<b>PAB</b>	: Pulmoner Arter Basıncı
<b>PAH</b>	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
<b>PDE5</b>	: Fosfodiesteraz-5
<b>PDGF</b>	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PE</b>	: Pulmoner Emboli
<b>PIOPED</b>	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
<b>PRMT</b>	: Protein Arjinin Metil Transferaz
<b>PTE</b>	: Pulmoner Tromboembolizm
<b>PVR</b>	: Pulmoner Vasküler Direnç
<b>RCT</b>	: Randomize Kontrollü Çalışma
<b>SAH</b>	: S-Adenozil homosisteine
<b>SAM</b>	: S-Adenozilmethionin
<b>SDMA</b>	: Simetrik Dimetilarjinin
<b>t-PA</b>	: Tissue- type Plasminogen Activator
<b>UFH</b>	: Fraksiyone Olmamış Heparin (Unfractionated Heparin)
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VTE</b>	: Venöz Tromboemboli
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü



**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ GEÇİREN HASTALARDA TEDAVİ  
ÖNCESİ VE SONRASI ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN DÜZEYİ İLE  
PULMONER HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ**

**ÖZET**

**Amaç:** Pulmoner emboli, pulmoner arter ve dallarının çeşitli maddelerin yerleşmesi ile tıkanması sonucunda ortaya çıkan mortalite ve morbiditesi yüksek klinik durumdur. Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH), istirahatte sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen, ortalama pulmoner arter basıncında 25 mmHg'dan büyük bir değerde sürekli yükseklik olarak tanımlanır. Idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH)'ta asimetric dimetilarginin (ADMA) plazma seviyeleri kontrollerden anlamlı derecede yüksektir. Çalışmamızda akut pulmoner emboli ve tedavi sonrası ADMA düzeyi ve pulmoner hipertansiyon ilişkisini araştırmayı planladık.

**Gereç Yöntem ve Bulgular:** Çalışmaya akut pulmoner emboli tanısı konmuş 18 hasta alındı. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Sigara öyküleri sorgulandı. İlk tanıda ve üç ay sonra hastaların pulmoner emboli protokolünde kontrastlı toraks tomografileri çekildi, ekokardiyografileri (EKO) yapıldı. ADMA düzeyi için kan alındı. Yirmiüç sağlıklı erişkinden ADMA düzeyi ölçümü için kan alındı. Hastaların yaş ortalaması  $48.39 \pm 14.24$  yıl idi. Tedavi öncesi ADMA düzeyi ortalama  $1.024 \mu\text{mol/L}$ , tedavi sonrası değer  $0.548 \mu\text{mol/L}$ , sağlıklı grupta ADMA düzeyi ortalama  $0.415 \mu\text{mol/L}$  idi. İlk tanıda ölçülen ADMA düzeyi yüksekliği tedavi sonrası ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi. ADMA düzeyi ve pulmoner arter basıncı arasında korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Akut pulmoner embolide ADMA düzeyi literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. ADMA düzeyi ve pulmoner arter basıncı arasında korelasyon saptanmamasının nedeni vaka sayısının az olması olabilir, daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Asimetrik dimetilarginin, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, ekokardiyografi

**THE RELATIONSHIP BETWEEN PRE AND POST-TREATMENT LEVELS  
OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE WITH PULMONARY  
HYPERTENSION INPATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM**

**ABSTRACT**

**Objective:** Pulmonary embolism is a clinical situation with high mortality and morbidity that appears as a result of blockage pulmonary artery and its branches with the settlement of various substances. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a resting mean pulmonary artery pressure greater than 25 mmHg measured by right heart catheterization. In recent reports, it was found that plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are significantly higher than controls in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). We aimed to examine the relationship between acute pulmonary embolism and post-treatment ADMA levels with pulmonary hypertension.

**Materials, methods and findings:** The study was included 18 patients diagnosed with acute pulmonary embolism. Detailed physical examination was performed. Smoking histories were inquired. In the first diagnosis and after three months, contrast-enhanced chest computed tomography scans protocol was performed in patients with pulmonary embolism and their echocardiographies were also done. Blood samples were taken to examine the level of ADMA. Blood samples were also taken from 23 control subjects to examine the level of ADMA. The average age of the patients was  $48.39 \pm 14.24$  years. Before treatment ADMA levels were average  $1.024 \mu\text{mol/L}$ ; after treatment, ADMA levels were  $0.548 \mu\text{mol/L}$  and ADMA levels in the healthy group were average  $0.415 \mu\text{mol/L}$ . The level of ADMA at first diagnosis was statistically significant when compared with the group after treatment and also control group. There was no correlation between ADMA levels and pulmonary artery pressure.

**Result:** levels were found high to be consistent with the literature in acute pulmonary embolism.. The reason why there was no correlation between ADMA levels and pulmonary artery pressure may be the low number of cases, more extensive researchs are needed.

**Key words:** asymmetric dimethylarginine, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, echocardiography

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve dallarının çeşitli maddelerin yerleşmesi ile tıkanması sonucunda ortaya çıkan klinik durumdur. Pulmoner tromboembolizm (PTE); mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır. PTE, genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması ile gelişir (1).

Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (2).

Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi sonucunda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) oluşur. Pulmoner vasküler direncin artması, ilerleyici pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (3). KTEPH tedavi edilmezse; progresif pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (4). Konvansiyonel destek tedavisi ile beş yıllık sağkalım pulmoner arter basıncı (PAB) > 40mmHg olan olgularda %30 iken PAB >50 mmHg olan olgularda %10'dur (5).

Pulmoner hipertansiyon varlığı hastalığın mortalitesini önemli derecede arttırmaktadır. Pulmoner arter basınç artış nedenlerinden birisi de güçlü vazodilatatör etkili nitrik oksit (NO) etkinliğinin azalması olarak kabul edilmektedir. NO sentezini regüle eden

nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin aktivitesi ise endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) molekülü ile düzenlenmektedir. ADMA'nın NO'nun endojen inhibitörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6). Millat ve arkadaşları (6) deneysel olarak PAH oluşturdukları ratlarda doku ve serum ADMA ve simetrik dimetilarjinin (SDMA) düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada azalmış dimetil arjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) ve artmış ADMA seviyelerinin endotel disfonksiyonunda rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (6). Diğer bir araştırmada bir grup araştırmacı idiyopatik pulmoner hipertansiyon olan hastalarda doku ve serum ADMA ve SDMA düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada da Millat ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi ADMA artışının nedeni olarak DDAH ekspresyonundaki azalma olduğu ileri sürülmüştür (7).

Daha önce yapılan çalışmalarda daha çok kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, IPAH, koroner arter hastalıkları ile ADMA ilişkisi araştırılmıştır. Fakat akut PTE de ADMA'nın pulmoner hipertansiyon ile ADMA seviyesi arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu nedenle bizim bu çalışmada amacımız akut pulmoner embolide tedavi öncesi ve sonrası ADMA düzeyi ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PULMONER EMBOLİ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve dallarının çeşitli maddelerin yerleşmesi ile tıkanması sonucunda ortaya çıkan klinik durumdur. En sık olarak sistemik venlerden kopan bir trombüsün pulmoner arteriyel yatağı kısmen ya da tam olarak tıkanması sonucu meydana gelir. Ayrıca travma sonucu oluşan doku parçacıkları, yağ damlacıkları, amnion sıvısı, parazitler, tümör veya enfekte trombüsler ve venöz sisteme girmiş herhangi bir yabancı cisim de PE'ye yol açabilir (8).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Günümüzde PE bir hastalık değil, derin ven trombozu (DVT) komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. DVT geçiren hastaların yaklaşık %10'unda PE gelişmekte ve bu hastaların da %10'u hayatını kaybetmektedir (8).

PTE'de ortaya çıkan klinik tablo, gözden kaçabilecek kadar silik olabildiği gibi masif embolizm denilen ağır bir tablo yapabileceğinden sayılara dayanan epidemiyolojik verilerin ortaya çıkarılması çok zordur. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre venöz tromboemboli (VTE)'nin insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45- 50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. ABD'de hastaneye yatan hastalar arasında PTE prevalansı, 1979- 1999 yılları arasında toplanan verilere göre % 0,4'tür (9).

### 2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Pulmoner emboli olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir. Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir. Alt ekstremitelerin distal kısımlarında sınırlı trombüsü olan olgularda PE genelde gözlenmez. Sık gözlenmeyen diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir (10).

Pulmoner embolinin damar yatağını tıkamasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiolde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler ve küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile infarktüs gelişir (1). Damar yatağının %50' sinden fazlasının aniden tıkanması masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (11). Önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda damar yatağının az bir bölümünün obstrüksiyonu bile PAB'da ciddi yükselmelere yol açabilir (12).

Rudolf Virchow tarafından 1846 yılında staz, damar duvarı hasarı ve hiperkoagülabilité bulgularının birlikteliği ve bunların venöz trombüs gelişimiyle ilişkisi tanımlanmıştır (13,14). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (9). Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (15).

PE risk faktörleri genetik ve kazanılmış olarak ele alınmaktadır (1).

#### A) Genetik Risk Faktörleri:

- Antitrombin III eksikliği
- Konjenital disfibrinojenemi
- Aktive protein C rezistansı (faktör V Leiden mutasyonu)
- Protein C ve S eksikliği

- Protrombin G 20210A mutasyonu
- Koagülasyon faktörlerinin yüksek plazma düzeyi
- Hiperhomosisteinemi
- Familyal plazminojen eksikliği

#### **B) Kazanılmış Risk Faktörleri:**

- 12 hafta içinde geçirilmiş cerrahi
- 4 hafta içinde 3 günden fazla immobilizasyon
- Alt ekstremitte kırığı
- Son 6 ay içinde kanser veya kemoterapi
- Gebelik veya postpartum periyod
- İleri yaş (60 yaş üstü)
- Konjestif kalp yetmezliği
- Oral kontraseptifler
- Nefrotik sendrom
- Crohn hastalığı
- Lupus antikoagulanları
- Obezite
- Uzun mesafe yolculukları
- Hiperviskozite
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Travma
- Santral venöz kateter
- Hormon replasman tedavisi
- Behçet hastalığı

#### **2.1.3. Klinik**

Pulmoner tromboembolizmde (PTE) tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Pulmoner emboli olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tabloda masif bir atak sonucu ani ölüme

kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir (1). Pulmoner embolide klinik görünüm bir hastadan diğerine çok farklı olabilir ve tanı koymak zor olabilir. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişkenlik gösterir (16). PE’de en sık görülen klinik durum açıklanamayan dispne veya takipnedir. PTE’ de görülen semptom ve klinik bulgular tablo1’ de görülmektedir.

Tablo 1. PTE’de görülen klinik semptom ve bulgular (1)

<b>Klinik semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
1. Dispne	1. Takipne
2. Batıcı göğüs ağrısı	2. Taşikardi
3. Hemoptizi	3. Raller
4.Çarpıntı	4. DVT bulguları
5. Retrosternal göğüs ağrısı	5. Ateş
6. Senkop/Presenkop	6. Gallop ritmi

### **Klinik skortlama**

PTE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta, yüksek olasılıklı şeklinde sınıflanmaları ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında fayda sağlar. Bu amaçla iki skortlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skortlamalardan ilki; Wells skortlaması olup, “Canadian” skortlaması olarak da bilinir (Tablo 2), ikinci skortlama ise modifiye Geneva skortlamasıdır (Tablo 3).



**Tablo 2.** Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması (1)

<b>Bulgu</b>	<b>Puan</b>
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1
Total skor: <2 puan: Düşük klinik olasılık	
2- 6 puan: Orta klinik olasılık	
>6 puan: Yüksek klinik olasılık	

**Tablo 3.** Modifiye Geneva skorlaması (1)

<b>Bulgu</b>	<b>Puan</b>
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya 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
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
0-3 puan: Düşük olasılık	
4-10 puan: Orta olasılık	
≥11 puan: Yüksek olasılık	

#### **2.1.4. Pulmoner Tromboembolizmde Tanı**

Pulmoner tromboembolizmde tanı için öncelikle hastalıktan kuşkulandırılması gerekmektedir. Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir.

#### **Akciğer grafisi**

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir. PTE'de saptanabilecek akciğer grafi bulguları Tablo 4'de sunulmaktadır. Bu bulgular PTE'ye özgü değildir (17).

**Tablo 4.** PTE'de saptanabilecek akciğer grafisi bulguları (17)

---

Çizgisel (subsegmental) atelektazi

Plevral sıvı

Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)

Diyafragma yükselmesi

Pulmoner arter genişlemesi

Ani damar kesilmesi

Sağ ventriküler belirginleşmesi

Lokal damarlanma azalışı – saydımlık artışı (Westermarck işareti)

---

#### **Elektrokardiyogram**

PTE olgularında saptanabilecek elektrokardiyografi (EKG) bulguları Tablo 5'de yer almaktadır (18). Bu bulgular PTE için özgün değildir; daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşırlar (16).

**Tablo 5.** PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları (1)

---

Sinüs taşikardisi

Atriyal ekstrasistol

Atriyal fibrilasyon (yeni gelişen)

Sağ dal bloğu

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu örneği (S1Q3T3)

DIII ve aVF’de Q dalgası

V1’de QR

Sağ aks sapması

Sağ ventrikül yüklenme bulguları:

- V1’den V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme, V5’de

S dalgası, sağ dal bloğu

- V4-6’da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi

---

#### **D- dimer**

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (19). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir. D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE’nin dışlanmasında kullanılır. Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE’yi dışlatamaz. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda ( kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE’yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (20).

#### **Akciğer Sintigrafisi**

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle çok detektörlü ( $\geq 4$ ) BT anjiyografi sonrası daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Sintigrafi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat kontrastlı akciğer tomografisinin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda

perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur. Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (21,22).

### **Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi (BT- Anjiografi)**

PTE tanısı için yapılacak olan spiral bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografide kontrast madde belli bir protokol ile ve dinamik olarak uygulanmalıdır. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça ( $\geq 4$ ) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar.

Çok detektörlü spiral BT ile yapılan Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis( PIOPED) II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (23). Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırdan olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir.

Son yıllarda Spiral BT anjiyografisi sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelenmesi sağlanmaktadır. Bu işlem hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. BT venografi ile iliyak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir (23).

## **Ekokardiyografi**

Noninvaziv tanı yöntemi olması ve birçok merkezde acilen uygulanabilir olması nedeniyle PTE tanısında ekokardiyografi 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 (24). 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 (25). Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (26). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

## **Tedavi**

Derin ven trombozu ve akut pulmoner tromboembolizm, aynı hastalığın yani VTE' in klinik tabloları olduğundan tedavileri de birlikte ele alınmalıdır. DVT ve PTE'nin tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

- a.** Antikoagülan tedavi: Yeni trombus oluşumunu engeller ve mevcut trombusun genişlemesini önler. [Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid ve K vitamini antagonistleri]
- b.** Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi
- c.** Vena kava inferior filtreleri: Trombusun akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller (1).

PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırdedilmesi tedavi seçeneklerini

(antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler. Düşük riskli hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir (1). Masif pulmoner embolinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Embolinin ağır olduğunu gösteren fizik muayene bulguları; takipne (>30/dk), geniş ve dolgun jugüler venler ve triküspit odakta işitilen sistolik üfürümdür. Sağ kalp yüklenmesi ile ilgili EKG bulguları (S1Q3T3 paterni, V1-V4 arasında T dalgası negatifliği ve sağ dal bloğu), arteriyel oksijen desatürasyonu varlığı ve pulmoner hipertansiyona ilişkin radyolojik bulgular mortalite riskinin yüksek olduğunu göstergeleridir. Ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularının ya da intrakardiyak trombus varlığının gösterilmesi, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi seçiminde (antikoagülan/trombolitik) önem taşır. Hipotansiyon gelişmemesine karşılık ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda, saptanmayanlara göre erken mortalite belirgin olarak yüksek bulunmuştur (27).

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinux ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır (28). Tanı kesinleştiğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Antikoagülan tedaviye kontraindikasyon varlığında vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE kanıtlandığında kontraindikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda [ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3 paterni, troponin yüksekliği ± Brain Natriüretik Peptid (BNP) yüksekliği] eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir (29).

Venöz tromboembolizm antikoagülan tedavi altındayken bile nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Hastaların %50 sinden fazlasında altıncı ayda bile rezidüel trombus varlığı gösterilmiştir (30). Uzun süreli oral antikoagülan uygulandığında nüks riski %90 oranında azalmaktadır (31). Pulmoner tromboembolizm nüksünü, postrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gibi PTE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma "sekonder profilaksi" denir. Uzun süreli

antikoagulan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de artırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir.

## **2.2. ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN (ADMA)**

### **2.2.1. ADMA ve Nitrik Oksit(NO)**

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentezi sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir (32).

ADMA endojen nitrik oksit sentaz enzimi inhibitörüdür. ADMA'nın kan düzeyi arttıkça nitrik oksit sentezi azalmaktadır.

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

t-PA artışı ve fibrinolizis

Düşük konsantrasyonda eritrosit deformasyonunda artış

İmmunomodülatör

Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz inhibisyonu ile lökosit adezyon inhibisyonu

Makrofaj aracılı nonspesifik immun yanıt

Antimikrobiyal (sitotoksik)

Antitümör (sitotoksik) (33).

Nitrik oksit sentazın üç farklı izoenzimi bulunmaktadır:

Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS): İlk olarak sinir dokusunda bulunmuştur. Yapısal olarak tanımlanabilmiştir ve kalsiyuma bağımlıdır.

Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS): İlk olarak vasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır.

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS): İlk olarak endotoksinler ve sitotoksinler aracılığıyla karaciğer hücreleri ve makrofajlarda uyarılan bir enzim olarak tanımlanmıştır (33).

### **2.2.2. ADMA sentez ve metabolizması**

ADMA protein yapısında bulunan L-arjininin aminoasidinin hücre içi metiltransferaz enzimleri ile metillenmesiyle üretilmektedir. Metillenme, protein arjinin metil transferaz 1 ve 2 enzimleriyle olmaktadır. PRMT enzimleri, S-Adenozilmetioninden (SAM) metil grubunu L-arjinine transfer ederek proteinlerdeki arjinin rezidülerinin guanidin gruplarına metil gruplarının eklenmesini sağlar. Metil grubu vericisi SAM, S-Adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH'de homosisteine hidrolize olur (34).

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 (34).Tip I PRMT en çok rastlanan PRMT'dir, çok sayıda proteine spesifik farklı tipleri vardır. Kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde ekspres edilir Tip I PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürün asimetrik dimetilarjinin ve NMonometil L-Arjinindir. NOS'u inhibe edebilme özelliği vardır (35,36). Tip II PRMT simetrik dimetilarjinin (SDMA) oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur. Proteinler hidrolize uğradığında onların metillenmiş arjinin rezidüleri serbest kalır, metillenmiş arjininler idrarla atılır.

ADMA kan basıncını yükseltir, vazokonstrüksiyona neden olur, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, endotelial hücre adhezivitesini artırır. Kardiak outputu azaltır. Uzamış NOS inhibisyonu sonucu olarak sol ventrikuler 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 (32).

ADMA metabolizmasında en önemli yol DDAH (Dimetilarjinin Dimetil Amino Hidrolaz) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılmasıdır (37).

DDAH enziminin 2 izoformu tanımlanmıştır. DDAH 1'i kodlayan gen 1. kromozomda lokalize olmuş iken DDAH 2'yi kodlayan gen 6.kromozomda lokalizedir. DDAH 1 ekspresyonu ile nöral NOS arasında, DDAH 2 ile endotelial NOS (eNOS) arasında ilişki vardır; fakat NOS ekspresyon eden doku ve hücrelerde DDAH'lar fazlaca ekspresyon edilmesine rağmen, bu, doku ve hücrelerle sınırlı değildir. Her iki izoform da kardiyovasküler sistemde identifiye edilmesine rağmen muhtemelen DDAH 2 ekspresyonu çok daha fazladır (38).

Damar düz kasları tarafından salgılanan faktörler daha çok vazokonstrüksiyona sebep olurken, endotel tabakasının salgıladığı faktörler ise daha çok vazodilatasyonda rol alır. Endotel tarafından salgılanan NO'nun damar yapısını ve fonksiyonlarını koruyucu etkileri bulunmaktadır. Düz kas proliferasyonunu engellemesi, lökosit adezyonunu ve trombosit agregasyonunu önlemesi bu etkiler arasında sayılabilir. Endotelde meydana gelen bir harabiyet NO düzeylerinde azalma meydana getirmekte, bu da damar fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. NO eksikliğinde damar düz kaslarında proliferasyon izlenmekte, damar duvarının esnekliği azalmakta ve bunların sonucu olarak akışa bağımlı vazodilatasyon kaybı ortaya çıkmaktadır (33).

Klinik ve deneysel çalışmalar endotel disfonksiyonunu, artmış oksijen kökenli serbest radikal üretimiyle ilişkilendirmiştir (39). NO'nun yarılanma ömrü oksidatif stres altında azalmaktadır. NO süperoksit anyonlarıyla birleşmekte, peroksinitrit meydana gelmekte ve meydana gelen bu ürün lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (40,41). ADMA, NOS aktivitesini inhibe ettiğinden NO düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak da endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir.

Pulmoner hipertansiyonda ADMA düzeyleri yüksektir. Bunun nedeni hipoksiye bağlı olarak meydana gelen oksijen radikallerinin DDAH enzim aktivitesini azaltmasıdır (41).

Milat ve arkadaşları deneysel hipoksik PAH modelinde akciğer ekstraktlarındaki NO içeriğindeki anlamlı azalmanın akciğer dokusunda endojen eNOS inhibitörlerinin

(ADMA) seviyesindeki artışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar artmış ADMA'nın bunu metabolize eden enzim olan DDAH'daki disregülasyonla ilişkili olabileceği hipotezini ortaya atmışlar ve PAH'lı ratlarda DDAH aktivitesi ve ekspresyonunda anlamlı azalma göstermişlerdir (6). Araştırmacıların bu gözlemi deneysel hipoksik PAH modelinde de azalmış DDAH aktivitesi ve ekspresyonun gösterilmesi ile desteklenmektedir (6,42). Benzer mekanizmalar insan için de geçerli olabilir. Konjenital kalp hastalığına bağlı PAH'lı hastalarda plazma ADMA düzeyi yüksek bulunmuştur (43). L-arjinin desteği primer ve sekonder PAH'lı olgularda pulmoner arter basıncını ve hemodinamikleri düzeltebilmektedir (44). Toplanan kanıtlar ADMA'nın eNOS aktivitesinde önemli regülatör olduğunun ve ADMA'nın yüksek plazma seviyelerinin şiddetli endotelial disfonksiyona katkıda bulunduğunu göstermektedir (40,41).

Son dönem böbrek yetmezliği, Tip 1 ve 2 diabet, homosistein yüksekliği, preeklampsi, Alzheimer, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, son dönem karaciğer yetmezliğinde ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur (32, 40, 45, 46).

### **2.3. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) bir primer hastalık olarak karşımıza çıkabileceği gibi değişik sistemik, kardiyak veya pulmoner komplikasyonları ile de karşımıza çıkabilen, pulmoner vaskülaritenin nadir görülen ancak, zorlayıcı kronik bir hastalıktır. Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH), istirahatte sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen, ortalama pulmoner arter basıncında 25 mmHg'dan büyük bir değerde sürekli yükseklik olarak tanımlanır (47). PAH'da mortalite temel olarak pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncındaki devamlı yükselme sonucu gelişen sağ kalp disfonksiyonuna bağlıdır. Belli bir yaş tutulumu göstermemekle birlikte olgular sıklıkla 3-4. dekatta toplanır ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık izlenir. Genellikle geç tanı alır ve tedavi edilmediği takdirde tanıdan sonraki ortalama yaşam süresi 2-3 yıl ile sınırlıdır (48).

PAH alta yatan sebebin net olarak bilinmediği, değişik patoetiyolojili bir hastalıktır ve pek çok durum ve risk faktörleri ile ilişkili olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Etyolojiden bağımsız olarak hastalığın klinik özellikleri, histopatolojik lezyonları ve tedavi yanıtı tüm formlarında benzerdir (49).

### **2.3.1. Epidemiyoloji**

Epidemiyolojik verilere göre PAH milyonda 30-50 arasında görülen nadir bir hastalıktır (49). Birincil veya IPAHA insidansının 1-2 olgu/milyon olduğu tahmin edilmektedir (50). Ancak, İskoçya'da yapılan bir çalışma, insidansı erkeklerde 2.5 olgu/milyon/yıl ve kadınlarda 4.0 olgu/milyon/yıl olarak göstermiştir (51). Herhangi bir yaş grubu etkilenebilir, ancak IPAHA kadınlarda en sık yaşamın üçüncü on yılında ve erkeklerde yaşamın dördüncü on yılında meydana gelir. Hiçbir etnik yatkınlık bildirilmemiştir. PAHA semptomlarının başlaması ile tanı konulması arasındaki ortalama süre >2 yıldır (52). PAHA aile öyküsü pozitif olanlarda bu süre daha kısadır (47). Ailesel PAHA % 10-20 penetranslı otozomal kalıtım gösterir. Ailesel PAHA'ta hastalığın başlangıcı sonraki kuşaklarda erken yaşta ortaya çıkar (53, 54). Dana Point sınıflamasının 1. grubu aynı zamanda PAHA gelişimi ile ilişkili ilaçlar ve toksinler içerir. Bunların en popüler olanları iştah kesici olarak kullanılan fenfluramin ve deksfenfluramindir. Metamfetamin ilaç-ilişkili PAHA nedeni olabileceği yakın zamanda gösterilmiştir (55,56).

### **2.3.2. Patogenez**

PAHA patogenezinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir ve patogenez süreci tam olarak anlaşılamamıştır. Normal akciğer dolaşımının kompliyansı yüksektir ve sistemik dolaşımının beşte biri düzeyindeki perfüzyon basınçlarında kalp debisinin tamamını alabilir. Bu, kullanımdaki damarların genişlemesi ve kullanılmayan damarların da devreye girmesiyle gerçekleştirilir. Bu değişiklikler, perfüzyon basıncında hiç artışa neden olmadan ya da çok küçük miktarlardaki artış ile gaz değişimi yüzey alanını en üst düzeye çıkartır. Lokal olarak üretilen NO ve prostasiklin gibi çeşitli hümorale aracılar, kompliyant damar yapısının işlevine katkıda bulunur.

Pulmoner arteriyel hipertansiyona, bu koruyucu mekanizmaların bir veya daha fazlasının bozulması neden olmaktadır. Bu üç faktörün, pulmoner vasküler direncin (PVR) yükselmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bunlar vazokonstriksiyon, pulmoner damar duvarının yeniden yapılanması ve in situ trombozdur (57). Yüksek PVR sağ ventrikül hipertrofisine neden olur ve geç dönemlerde kalp debisi azalır. Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna ve/veya patent foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şanta ikincil hipoksi oluşabilir.

Endotel disfonksiyonunun PAH patogenezinde önemli bir rol oynadığı gözlenmiştir. Vazokonstriktif/proliferatif endotelin sistemi ile vazodilatör/anti-proliferatif NO ve prostasiklin sistemi arasındaki dengesizlik hastalığın başlamasına ve ilerlemesine önemli katkılarda bulunmaktadır (57). Trombositler ayrıca prokoagulan olarak ve serotonin (vazokonstriktör), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılayarak hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (58).

Son veriler, PAH hastalarının bazı potasyum kanallarında defekt olduğunu göstermektedir (59). Voltaj bağımlı potasyum kanallarının bozulan işlevi PAH'a eşlik eden vazokonstriksiyon ve düz kas hücre çoğalmasını açıklayabilir. PAH'da, klasik histolojik bulgu pleksiform lezyondur. Adezyon moleküllerinin endotel hücreleri tarafından aktivasyonu ve ekspresyonu, trombin birikimi ve trombosit adezyonu ile kendini gösteren prokoagulan bir durum ile sonuçlanır. PAH hastalarının pulmoner damarlarındaki bu anormalliklerin tamamı; düzensiz vazokonstriksiyon, apoptozdan daha hızlı düz kas hücre proliferasyonu ve mikrovasküler tromboz ile sonuçlanır (60).

### **2.3.3. Doğal Gidiş**

PAH ilerleyici bir hastalıktır ve çeşitli yeni ilaçların keşfinden önce sağ kalım süresi çok düşüktü. IPAH olan 194 hastada 1980'lerde ortalama sağ kalım süresi tanı konduktan sonra 2.8 yıl olarak rapor edilmiştir (61). İki farklı çalışmada, sağkalım oranları bir yılda % 68-77, üç yılda % 40-56 ve beş yılda % 22-38 olarak bildirilmiştir (61,62). New York Kalp Birliği (New York Heart Association=NYHA) fonksiyonel sınıf III veya IV, sağ kalp yetmezliği, yüksek sağ atriyal basınç, düşük kalp debisi veya düşük mikst venöz saturasyon ile kötü prognoz arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (63). Hastalık sürecinin anlaşılması, PAH tedavisine yönelik hedef yaklaşımların geliştirilmesi ve yeni farmakolojik ajanlar ile sağ kalım iyileştirilmiştir.

#### **2.3.3.1. Genel Tedavi Yaklaşımları**

Hasta, PAH tanısı alıp özgül tedavi başladıktan sonra, tedaviye yanıtı izlemek amacıyla hastalığın şiddetine bağlı olarak 3-6 ay aralıklarla değerlendirilmelidir. PAH hızlı ilerleyen bir hastalık olduğundan, yeni başlanan bir tedavinin etkinliğini değerlendirirken uzun vadeli sağ kalım ölçütleri kullanılmamalıdır. Bu nedenle, yaygın

olarak kullanılan sonlanım noktaları 6 dakikalık yürüme testi (6DYT, 6 dakikada yürünen mesafe) ve NYHA/ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fonksiyonel sınıflamasıdır (64). WHO fonksiyonel sınıflaması tablo 6'da gösterilmiştir. Eko-Doppler ve/veya sağ kalp kateterizasyonu yoluyla ölçülen pulmoner arter basıncı ve kalp debisi tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir. Serum biyobelirteçleri ve sağ kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi de yararlı olabilir (65).

PAH etiyojisi ne olursa olsun, genel destekleyici tedavi tüm hastalar için benzerdir. Destekleyici tedavi, belirtileri ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi, hastalığın ilerleyişini önlemeyi ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır. Ne yazık ki, PAH hastaları için en iyi tedavi seçeneklerini belirlemek için çok az sayıda büyük randomize kontrollü çalışma (RCT) yapılmıştır, bunların çoğu iPAH hastalarını değerlendirmişlerdir. PAH tanısı konan diğer hastaların tedavisi kanıta dayalı tıp yerine özellikle uzman görüşlerine dayandırılmaktadır (66-68).

**Tablo 6.** NYHA fonksiyonel sınıflaması (64)

Sınıf	Semptomlar
<b>I</b>	Kardiak hastalık var fakat fiziksel aktivitede kısıtlanma yok.
<b>II</b>	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma var. istirahatatta bir semptom yoktur ancak sıradan fiziksel aktivitelerde yorgunluk, çarpıntı dispne veya göğüs ağrısı görülür.
<b>III</b>	Fiziksel aktivitede belirgin bir kısıtlanma var. istirahatatta rahatsızlar ancak hafif fiziksel aktivitelerde yorgunluk, çarpıntı dispne veya göğüs ağrısı görülür.
<b>IV</b>	Rahatsız olmadan herhangi bir fiziksel aktivite yapamazlar. kardiak yetmezlik veya anginal semptomlar istirahatatta bile olabilir.

### **2.3.3.2 Genel Önlemler**

Genel önlemler, hastalığı şiddetlendirebilen durumlardan kaçınma stratejilerini kapsamaktadır. Oksijen tüketimini artıran herhangi bir dış uyaran PAH'ı kötüleştirebilir ve sağ kalp yetmezliğine neden olabilir. Sıvı dengesi ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri nedeniyle non-steroid anti-enflamatuar ilaçlardan (NSAID) kaçınılmalıdır.

#### ***Fiziksel Aktivite***

PAH hastalarında ağır fiziksel aktivite tehlikeli olabilir ve nefes darlığı, göğüs ağrısı veya senkoku tetikleyebilir. Bu nedenle semptomsuz düzeye kadar sınırlı fiziksel aktivite önerilmektedir. Bu, kondüsyon kaybını ve kas involüsyonunu önler. Fonksiyonel sınıf III-IV'te olan hastalar, yaşamı tehdit eden senkop egzersiz ile tetiklenebileceğinden daha dikkatli olmalıdır (69). Kütanöz vazodilatasyonu hızlandırarak kardiyak debiyi azalttığından sıcak suda banyodan kaçınılmalıdır (69).

#### ***Gebelik ve Doğum Kontrolü***

Gebelik kalp debisi ve kan hacminde % 40 oranında kadar artışa neden olur. PAH hastalarında, sağ kalbin artmış kardiyovasküler gereksinimi karşılama yeteneği sınırlıdır. Bu nedenle, gebelik, PAH olan kadınların sağlığı açısından riskli bir durumdur ve kontraendikedir. Dirençli sağ kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ya da tromboemboli nedeniyle çoğu ölüm hemen doğum sonrası dönemde meydana gelir ve anne ölümü % 30-50 kadar yüksek olabilir (70-72).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda güvenli ve etkili bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. Protrombotik potansiyeli nedeniyle hormonal kontrasepsiyonun güvenilirliği tartışmalı olduğundan, mekanik kontrasepsiyon (rahim içi araç) veya cerrahi sterilizasyon önerilebilir. Bazı merkezlerde, tromboemboli öyküsü olmayan oral antikoagülan kullanan PAH tanısı konmuş kadınlara progesteron türevleri veya düşük doz östrojen içeren oral kontraseptifler önerilmektedir (73). Benzer şekilde, tolere edilemeyen menopoz semptomları olan postmenopozal dönemdeki kadınlara antikoagülasyon ile birlikte hormon tedavisi verilebilir.

### ***Yüksek İrtifa***

Hipoksi PAH hastalarında vazokonstriksiyonu ağırlaştırmaktadır. Bu nedenle bu tür hastaların yüksek irtifalarda (> 1500-2000 m) yaşamaktan kaçınması gerekir. Ticari uçaklarda genellikle 1600-2500 metre arasında bir yükseklik basıncı vardır. Uçak ile seyahat sırasında PAH hastalarının bir kısmına oksijen desteği gerekebilir (74).

### ***Enfeksiyonların Önlenmesi***

Solunum yolu enfeksiyonları PAH hastalarında ölümcül olabilir. Pnömoni vakalarının % 7'sinde ölüm nedenidir (68). Pulmoner enfeksiyonlar derhal tanınmalı ve antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Grip ve pnömokok pnömonisine karşı düzenli aşı önerilmelidir.

### ***Anemi ve Polisitemi***

Anemi PAH hastalarında nadir bir durum değildir ve saptandığında derhal tedavi edilmelidir. Tersine, sağ-sol şanta ikincil uzun süreli hipoksisi olan hastaların bir kısmında polisitemi gelişebilir. Flebotomi sadece yüksek hematokriti (>% 65) olan semptomatik olgularda endikedir ve flebotomi sırasında serum fizyolojik ya da dekstroz ile volüm replasmanı uygulanması önerilmektedir (75).

### ***Anestezi ve Cerrahi***

PAH tanısı konan hastalar anestezi ve cerrahi sırasında yüksek risk altındadır. Risk, fonksiyonel sınıf III veya IV olanlarda daha yüksektir. Antikoagülan tedavi mümkün olan en kısa sürede durdurulmalıdır. Epidural anestezinin genel anesteziden daha uygun olduğu düşünülmektedir (74).

### **2.3.3.3. Antikoagülanlar**

Antikoagülan tedavisinin gerekçesi; kalp yetmezliği, sedanter yaşam tarzı ve trombofilik yatkınlık gibi venöz tromboemboli geleneksel risk faktörlerinin varlığıdır. Antikoagülan tedavi yaklaşımını destekleyen kanıtlar nitelikli değildir, ancak antikoagülan tedavi primer PAH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fuster ve arkadaşları (76) tarafından 1984 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, kumadin verilen yedi hastanın sağ kalım oranlarının oral antikoagülan verilmeyen 37 hastadan

daha yüksek olduğu görüldü. Küçük ölçekli prospektif bir çalışmada, Rich ve arkadaşları (77) 1992 yılında yaptıkları çalışmada kalsiyum kanal blokerlerine yanıt vermeyen ve antikoagülanlar ile tedavi edilen hastaların antikoagülasyon uygulanmayanlara göre daha yüksek sağ kalım oranları sergilediğini gösterdiler. Üç yıllık sağ kalım Fuster ve arkadaşlarının olgu serisinde % 21'den % 49'a; Rich ve arkadaşlarının olgu serisinde % 31'den % 47'ye yükselmiştir. Varfarin, IPAH tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir ve hedef uluslararası normleştirilmiş oran (INR) genellikle 2.0' dir (74).

#### **2.3.3.4. Diüretikler**

Diüretikler, dekompanze PAH hastalarında sağ kalp yetmezliği semptom ve bulgularını yatıştırmaktadır. Öte yandan, gereğinden fazla miktarda diürez hipovolemiye neden olabilir ve sağ ventrikül ön yükünü azaltarak kalp debisini daha da fazla azaltır (78). PAH'ta diüretik kullanımını değerlendiren çalışma yapılmamıştır, fakat dekompanze ve sıvı retansiyonu olan PAH hastalarında semptomatik yararı olduğu gösterilmiştir. Tasarımı iyi olan çalışmalarda, PAH hastalarının % 49-70'ine bir tür diüretik tedavisi önerildiği gösterilmiştir (68). Genellikle furosemid veya spironolakton kullanılmaktadır. Dozajlar, hastalara göre modifiye edilmiştir. Diüretik tedavi alan hastalarda serum elektrolit ve böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.

#### **2.3.3.5. Oksijen Tedavisi**

İstirahatte hafif derecede hipoksemi PAH' taki sık bulgulardan biridir. Bu hipoksemi, düşük kalp debisine bağlı düşük mikst venöz oksijen saturasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ventilasyon perfüzyon eşleşmesi minimal düzeyde değişmiştir ve bu nedenle hipoksemiye önemli ölçüde katkıda bulunmaz. Az sayıda olguda patent foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şanttan kaynaklanan ağır hipoksemi gözlenir. PAH'da uzun süreli oksijen tedavisinin etkisi ile ilgili tutarlı veri yoktur. Ancak, hipoksemi, pulmoner vazokonstriksiyonu artırarak PAH'ı kötüleştirebileceğinden, istirahathte ciddi hipoksemisi ( $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ) olan hastalarda oksijen tedavisi düşünülmelidir. Bazı olgularda, düşük akım oksijen uygulaması ile PAH'da düzelme olduğu bildirilmiştir. Oksijen tedavisinin amacı, arteriyel saturasyonu  $> \% 90$  tutmaktır.



Oksijen tedavisi nefes darlığını azaltarak ve egzersiz kapasitesini arttırarak yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebilir (74).

### **2.3.3.6. Kalp Glikozidleri**

PAH'a bağlı sağ kalp yetmezliği olan olgularda, muhtemelen miyokard kasılması bozulmuştur. Bu durumda, inotropik ajanların kullanımı uygun olabilir. Kısa süreli intravenöz digoksin tedavisinin kalp debisini ılımlı düzeyde arttırdığı bildirilmiştir (79).

### **2.3.4.Özgül Tedaviler**

Özgül tedaviler, PAH patogenezi temel alınarak üç ana sınıfa ayrılır: prostanoidler, endotel reseptör antagonistleri (ETRA) ve fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörleri. Ancak, özgül ilaçlar kullanılmadan önce, kalsiyum kanal blokerleri PAH hastalarını tedavi etmek amacıyla uzun yıllar kullanılmıştır.

#### **2.3.4.1. Kalsiyum Kanal Blokörleri**

PAH'dan sorumlu anormalliklerden biri sıklıkla pulmoner arteryollerin vazokonstriksiyonu olduğundan, vazodilatörler PAH tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Nifedipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri yaygın olarak kullanılan oral vazodilatörlerdir. Aslında, bu hastaların sadece küçük bir yüzdesi bu ilaçlara yanıt verir. Kalsiyum kanal blokörlerinin pulmoner vasküler yatak için seçiciliği yoktur ve bazı durumlarda sistemik hipotansiyona neden olabilir (74).

#### *Vazodilatör Testi*

Kalsiyum kanal blokörleri açık bir akut vazodilatör yanıtın hemodinamik olarak gösterildiği durumlarda kullanılmalıdır. Akut vazodilatör testi, intravenöz epoprostenol, adenzin veya inhale NO gibi kısa etkili ajanlar kullanılarak yapılmaktadır. Artmış veya değişmemiş kalp debisi ile PAB'da bazal düzeye göre en az % 20 azalma ve PVR'de >% 30 bir azalma olumlu bir yanıt için genellikle yeterlidir. (77-81). Klinisyenlerin bir bölümü, kalp debisinde hiçbir azalma olmadan ortalama PAB'da <40 mmHg'lik bir düzeye azalma veya >10 mmHg bir azalmayı pozitif yanıt olarak kabul etmekteydiler (82). iPAH hastalarının sadece % 10-15'i pozitif akut vazoreaktif yanıt gösterir. Bu hastaların yaklaşık yarısı uzun bir süre boyunca kalsiyum kanal blokörlerine yanıt

vermeye devam ederler. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Sitbon ve arkadaşlarının (83) 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, IPAH hastalarının % 12.6'sında akut pulmoner vazoreaktivite olduğu ve bu hasta grubunun sadece % 54'ünde monoterapi olarak oral kalsiyum kanal blokerleri ile uzun vadeli yarar sağlandığını göstermiştir. Sonuç olarak, IPAH hastalarının % 7'sinden daha küçük bir kısmında uzun süreli yarar sağlanabilmiştir. Vazodilatör testinde akut yanıt gözlenmeyenlerde kalsiyum kanal blokörü ile uzun süreli tedavi önerilmemektedir.

#### **2.3.4.2.Prostasiklin Analogları**

Bir prostanoid olan prostasiklin, vasküler intimanın endotel hücre zarlarından salınır ve IPAH hastalarındaki düzeyleri azalmıştır. Prostasiklin, bu nedenle PAH hastalarında kullanılmaktadır. PAH'ta prostasiklinin etki mekanizmasının çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Prostasiklinin etkileri; vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme, trombosit agregasyonunu önleme, endotel hasarının iyileşmesi, düz kas hücresi proliferasyonunun inhibe edilmesi, pulmoner damar yeniden yapılanması sürecinin tersine çevrilmesi olarak sıralanabilir. Prostasiklinin stabil analogları sentezlenmiş ve son yıllarda PAH hastalarında kullanılmaktadır. Prostasiklin analoglarından epoprestenol, treprostinil, beraprost sodyum ve iloprost kullanılmaktadır (74, 84, 85).

#### **2.3.4.3.Endotelin Reseptör Antagonistleri**

PAH hastalarının pulmoner arterlerinde endotelin-1 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Endotelin-1, düz kas hücreleri için güçlü bir vazokonstriktör ve mitojendir. Endotelin-1 düzeyleri hastalık şiddeti ve sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (86, 87). Endotelin-1 etkilerine ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptörleri aracılık etmektedir. ET<sub>A</sub> reseptörleri, vasküler düz kaslarda uzamış vazokonstriksiyon ve proliferasyona neden olmaktadır. ET<sub>B</sub> reseptörleri, endotel hücrelerinden NO ve prostasiklin üretimini indükleyerek vazodilatasyona neden olur (88). Bu nedenle, ET<sub>A</sub> ya da hem ET<sub>A</sub> hem ET<sub>B</sub> reseptörlerini bloke edebilen endotelin-1 reseptör antagonistlerinin kullanımı PAH hastalarında yararlı olmaktadır. Bosentan sınıf III ve IV PAH hastalarında kullanılan bir oral endotelin reseptör antagonistidir.

#### **2.3.4.4.Tip 5 Fosfodiesteraz İnhibitörleri**

Tip 5 fosfodiesteraz inhibisyonu, damar düz kaslarında siklik guanozin monofosfat konsantrasyonunu (cGMP) artırarak vazodilatasyona neden olmaktadır. Sildenafil

cGMP'nin hücre içi konsantrasyonunu arttıran, oral olarak etkin, güçlü bir seçici cGMP fosfodiesteraz tip 5 inhibitörüdür. Bu enzim akciğer damarlarında yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, sildenafil PAH hastalarında PAB'ı azaltabilmektedir (89).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### **Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 03.04.2012 tarihinde 2012/ 253 sayı numarası ile yazılı onay alınmıştır.

#### **Çalışma Grubunun Seçimi**

Araştırma, 1 mart 2012 ile 30 haziran 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servise ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran, göğüs hastalıkları servisinde takip edilen hastalardan seçildi. Klinik olarak PTE düşünülen ve pulmoner emboli protokolünde kontrastlı toraks tomografisi ile dolma defekti olan, PTE tanısı konulan; diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi ek hastalıkları olmayan yaşları 18-75 yıl arası olan 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tanı aşamasında ekokardiyografileri yapıldı ve ortalama pulmoner arter basınçları ölçüldü. Tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı konan hastaların ilk başvurusunda homosistein, vitamin B<sub>12</sub>, folik asit ve D-dimer ölçümleri yapıldı ve başvuru yakınması, derin ven trombozu varlığı ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA) tedavisi uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi. 3 ay boyunca düzenli tedavilerini alan hastaların 3 ay sonunda ekokardiyografileri tekrarlandı, kontrol amaçlı kontrastlı toraks tomografileri çekildi. İlk tanıda pulmoner tromboembolisi olup pulmoner hipertansiyonu saptananlar hasta, pulmoner tromboemboli olup pulmoner hipertansiyon saptanmayanlar kontrol grubu olarak alındı. Sağlıklı erişkin herhangi bir

hastalık öyküsü olmayan 23 gönüllüden ADMA düzeyi için kan alındı. Embolisi olan hastalarla sağlıklı insanlardaki ADMA düzeyi karşılaştırılması planlandı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Yaşları 18-75 yıl arası bilgisayarlı toraks tomografisi ile pulmoner tromboemboli tespit edilen hastalar
2. Kontrol grubunda pulmoner tromboemboli tanısı konmuş, EKO'da pulmoner hipertansiyon olmayan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri (90):

1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları ( esansiyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği)
2. Diabetes mellitus
- 3 Multiple organ yetmezlikleri
4. Hipertroidizm
5. Kronik böbrek yetmezliği
6. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom
7. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler
8. Preeklampsi
9. Erektile Disfonksiyon
10. Alzheimer hastalığı olanlar

Çalışma öncesinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Her hasta çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayı (Ek 1) alındı.

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. Sigara öyküleri sorgulandı.

Tanı aşamasında tüm hastalara EKO yapıldı, ortalama pulmoner arter basınçları ölçüldü. Hastaların EKO ile ejeksiyon fraksiyonları (EF) ölçüldü ve ileri kalp yetmezliği (EF < %40 ) olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hiperhomosisteinemi, vitamin B12, vitamin B6, kobalamin, folat veya pridoksin gibi vitamin eksiklikleri sonucu veya metiyonin metabolizmasındaki genetik enzim defektleri sonucunda ortaya çıkar. Hem arteryal 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 . Hiperhomosisteinemi PTE için ispatlanmış bir risk faktörüdür ve trombotik risk artışı (yaklaşık olarak 2-4 kat) ile ilişkilidir (91). 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 (92). Hiperhomosisteinemi ve vitamin B12 eksikliği trombotik risk artışı ile ilişkili olduğu için hastalarımızda homosistein ve vitamin B12 düzeyleri değerlendirildi.

ADMA düzeyi için hastalardan 12 saatlik açlık sonrası hemogram tüplerine 5 cc kan alındı, bekletmeden 5000 devirde santrifüj edilerek serum örnekleri ependorf tüplerine alındı. Ependorf tüplerin üzerine ad, soyad yazılarak etiketlendi. Tüm tüpler -70 °C derin dondurucuda çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

Sağlıklı gönüllülerden ADMA düzeyi ölçümü için 5 cc hemogram tüplerine kan alındı. Sigara öyküsü ve ek hastalık öyküsü sorgulandı. ADMA düzeyleri ölçümü için (Immundiagnostik AG, Bensheim) ELISA kitleri kullanıldı.

Vitamin B12 için 214-914 pg/mL arasındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir.

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

Homosistein için 6-15 µmol/L arasındaki değerler normal kabul edilmiştir. Pulmoner emboli tanısı konan hastalarda ilk tanıda ve 3 ay sonra kontrolde EKO'da pulmoner arter basınçları ve ADMA düzeyleri değerlendirildi.

**Verilerin istatistiksel analizi:**

İstatistiksel değerlendirme SPSS (versiyon 15.0) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için 2 bağımsız grup karşılaştırmasında t testi uygulandı. Veriler normal dağılım gösterdiği için ortalama ±standart sapma (SD) değerleri verildi. Korelasyon analizinde nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi uygulandı. Tekrarlı ölçümlerde işlem öncesi ve sonrası parametrik verilerin karşılaştırılmasında paired t testi uygulandı. Sonuçların değerlendirilmesinde  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya sekizi kadın (% 44.4) 10'u erkek (%55.6) toplam 18 hasta alındı. Bu hastaların yaş ortalaması  $48.39 \pm 14.24$  yıl (20-72) idi. Bu hastaların 11'i ( % 61.1) hiç sigara içmemişti. Sigara içme paket /yıl sayısı ortalama  $6.5 \pm 11.05$  (0-40) idi. Hastaların hepsine kontrastlı akciğer tomografisiyle tanı konuldu. Hastaların yedi tanesinde (%38.9) alt ekstremitte renkli dopler USG ile DVT saptandı,11 tanesinde (%61.1) saptanmadı.

Hastaların homosistein düzeyi ortalaması  $15.14 \pm 6.76$  (6-35)  $\mu\text{mol/L}$  idi. B12 vitamini ortalaması  $253.56 \pm 59.46$  (115-343)  $\text{pg/mL}$  idi. Folik asit ortalaması  $10.13 \pm 4.93$  (4.20-20.90)  $\text{ng/mL}$  idi. İlk tanıda yapılan EKO'da EF değerleri ortalama %  $61.76 \pm 4.63$  (50-68) idi. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Tedavi başlangıcındaki laboratuvar verileri

Veriler	n:18 (hasta) / Ortalama/SS
Yaş (yıl)	$48.39 \pm 14.242$
Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ )	$15.14 \pm 6.76$
Vitamin B12 ( $\text{pg/mL}$ )	$253.56 \pm 59.46$
Folik asit ( $\text{ng/mL}$ )	$10.13 \pm 4.93$
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	$1.024 \pm 0.412$
EF (%)	$61.76 \pm 4.63$
PAB (mmHg)	$30.44 \pm 30.62$
Sağ ventrikül çapı (cm)	$3.80 \pm 0.55$



**Tablo 8.** Tedavi öncesi hasta grup ve sağlıklı grubun karşılaştırılması

<b>Veriler</b>	<b>n:18 ort/SS</b>	<b>n:23 ort/SS</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	48.39±14.24	35.96±14.03	0,02
Sigara (paket/yıl)	6.5±11.05	8.08±11.18	0,653
ADMA (µmol/L)	1.024±0.412	0.415±0.176	<0.0001

Hasta (ilk tanıda konulduğunda) ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında ADMA düzeyleri ( $p<0.001$ ) arasında anlamlı fark izlendi. İki grupta sigara içme öyküsü (paket/yıl) açısından ( $p=0.653$ ) farklılık bulunmadı.

**Tablo 9.** Verilerin kadın ve erkek hastalar arasında dağılımı

<b>Veriler</b>	<b>Kadın n:8</b>	<b>Erkek n:10</b>	<b>p</b>
Yaş ortalaması (yıl)	51.88±15.05	45.60±13.29	0.369
Sigara(paket/yıl)	0	11.7±12.7	0.020
ADMA (µmol/L)	1.23±0.40	0.85±0.34	0.047
Homosistein(µmol/L)	14.10±3.5	15.98±8.67	0.574
Vitamin B12 (pg/mL)	246±71.33	259±51.27	0.644
D dimer (µg/l)	3643±3275	5388±4253	0.354

Hasta grubundaki kadın ve erkeklerde veriler karşılaştırıldığında homosistein ( $p=0.574$ ), B12 vitamini ( $p=0.644$ ), D dimer ( $p=354$ ) düzeyleri, yaş ortalaması ( $p=0.369$ ) arasında anlamlı farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), sigara öyküsü ( $p=0.020$ ), ve ADMA düzeyi ( $p=0.047$ ) arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p$ ).

**Tablo 10.** Hastaların ilk hastaneye başvuru semptomları

Semptom	Sayı (n:18)	Yüzde (%)
Dispne	11	61.1
Göğüs ağrısı	4	22.2
Hemoptizi	2	11.1
Senkop	1	5.6
Toplam	18	100

Pulmoner emboli tanısıyla hastaneye yatırılan ilk başvuru semptomları tablo 10’da yüzde olarak gösterilmiştir. Hastalarda en sık semptom (%61.1) dispne idi. Hastaların %22.2 ‘sinde başvuru nedeni göğüs ağrısı, %11.1inde hemoptizi, % 5.6 ‘sında senkop idi.

**Tablo 11.** Tedavi öncesi DVT olan ve olmayan grupta D dimer, ADMA, homosistein, PAB ve EF değerleri.

Veriler	DVT olan	DVT olmayan	p
D dimer (µg/l)	5084±2965	4312±4428	0,691
ADMA (µmol/L)	0.970±0.415	1.059±0.426	0,667
Homosistein (µmol/L)	20.07±7.59	12.00±3.93	0,009
PAB (mmHg)	27.85±27.83	32.09±33.49	0,785
EF (%)	62.8±4.66	61.18±4.72	0,5

DVT olan ve olmayan grupta D dimer, homosistein, ADMA, PAB, EF karşılaştırıldığında homosisteinde DVT olan grupta anlamlı farklılık saptandı. (p<0.05)

**Tablo 12.** t-PA verilen (masif pulmoner emboli) ve verilmeyen grupta tedavi öncesi yaş ortalaması, D dimer, sağ ventrikül çapı, homosistein, ADMA ve PAB değerleri

Veriler	t-PA verilen	t-PA verilmeyen	p
Yaş ortalaması(yıl)	55.6±15.3	45.62±13.3	0.191
D dimer (µg/l)	7878±4680	3356±2738	0.020
ADMA(µmol/L)	0.907±0.471	1.070±0.398	0.471
Homosistein(µmol/L)	12.76±6.57	16.06±6.87	0.370
Sağ ventrikül çapı (cm)	3.93±0.55	3.76±0.63	0.686
PAB(mmHg)	43.00±41.7	25.61±25.60	0.294

Tedavi öncesi t- PA verilen ve verilmeyen grupta yaş ortalaması, D dimer, sağ ventrikül çapı, homosistein, ADMA ve PAB değerleri tablo 12’de görülmektedir. Yaş ortalaması (p=0.191), ADMA (p=0.471), homosistein(p=0.370), sağ ventrikül çapı (p=0.686), PAB (p=0.294) arasında anlamlı farklılık bulunmazken, t-PA verilenlerde D dimer anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0.05).

**Tablo 13.** Tedavi öncesi ve sonrası ADMA, PAB, sağ ventrikül çapı ve EF değerleri

Veriler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ADMA (µmol/L)	1.024±0.412	0.548±0.184	<0.0001
PAB (mmHG)	30.44±30.62	23.3±17.8	0.480
Sağ ventrikül çapı (cm)	3.80±0.55	3.77±0.32	0.560
EF (%)	61.76±4.63	63.73±3.80	0.125

Tedavi öncesi ve sonrası PAB (p=0.480), EF ( p=0.125) ve sağ ventrikül çapı arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak ADMA düzeyi tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki ilişki anlamlıydı. (p<0.05)

**Tablo 14.** Tedavi öncesi pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan grupta ADMA düzeyleri

	<b>PHT olan (n:7)</b>	<b>PHT olmayan (n:11)</b>	<b>p</b>
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.986 $\pm$ 0.345	1.049 $\pm$ 0.464	0.764

İlk tanıda yapılan EKO'da PAB yüksekliği olan ve olmayan grupta ADMA düzeylerinde anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ )

**Tablo 15.** Tedavi sonrası ADMA ve PAB ilişkisi

	<b>PHT var</b>	<b>PHT yok</b>	<b>p</b>
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.554 $\pm$ 0.161	0.544 $\pm$ 0.205	0.920

Tedavi sonrası yapılan kontrol EKO'da ölçülen PAB ve kan ADMA düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16.** Hasta grubunda D dimer ADMA düzeyi ilişkisi

	<b>Ortalama/SS</b>
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	1.024 $\pm$ 0.412
D dimer ( $\mu\text{g/l}$ )	4612 $\pm$ 3845

İlk tanıda hasta grubunda bakılan ADMA ve D dimer düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0.187$ ).

**Tablo 17.** ADMA ve sağ ventrikül çapı ilişkisi

	<b>Ortalama/SS</b>
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	1.024 $\pm$ 0.412
Sağ ventrikül çapı (cm)	3.80 $\pm$ 0.55

İlk tanıda hasta grubunda bakılan ADMA ve sağ ventrikül çapı arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0.057$ ).

**Tablo 18.** Sigara içen ve içmeyen hasta grubunda ADMA düzeyleri

	<b>Sigara içen (n:7)</b>	<b>Sigara içmeyen (n:11)</b>	<b>p</b>
ADMA( $\mu\text{mol/L}$ )	0.901 $\pm$ 0.404	1.103 $\pm$ 0.416	0.324

**Tablo 19.** Sigara içen ve içmeyen sağlıklı grupta ADMA düzeyleri

	<b>Sigara içen (n:10)</b>	<b>Sigara içmeyen(n:13)</b>	<b>p</b>
ADMA( $\mu\text{mol/L}$ )	0.464 $\pm$ 0.214	0.377 $\pm$ 0.137	0.253

Hasta ve sağlıklı grupta sigara içimi ile ADMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir (1). 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 (15).

Pulmoner emboli olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (93).

Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıkanıp masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nin üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (11).

Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (2).

Sigara içimi ile ADMA arasındaki ilişki çelişkilidir. Sigara içenlerde yüksek ADMA düzeyleri bildiren çalışmalar olmakla birlikte (94), sigara içenlerde düşük ADMA düzeyleri bildiren çalışmalar da vardır (95). Bizim çalışmamızda sigara içimiyle ADMA düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu.

Stein ve arkadaşlarının (96) PTE'li hastalarda yaptığı bir çalışmada en sık görülen semptomlar; dispne, plöritik ağrı, öksürük olarak sıralanmaktadır . Bizim çalışmamızda da en sık semptomlar dispne ve göğüs ağrısıydı. Plazma D-dimer seviyeleri protrombotik durumun belirteci olmanın yanında aynı zamanda tromboembolik riskin göstergesi olabilir. Plazma d-dimer seviyeleri artmış koagülasyon aktivitesinin yanında indirekt olarak aktif fibrinolitik aktiviteyi gösteren en iyi biyokimyasal parametredir. D-dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar. VTE'de D-dimer seviyelerinin kontrollere göre yaklaşık 8 kat arttığı gösterilmiştir. Trombozun yaygınlığı ile plazma D-dimer tepe seviyelerinin uyumlu olduğu saptanmıştır (97). Fraser ve ark. direkt MRI ile görüntülemesi ile; D-dimer seviyelerinin pıhtının volümü ve yüzey alanı ile korelasyon gösterdiğini ispatlamışlardır (98). Bizim çalışmamızda da t-PA verilen masif embolili hastalarda D-dimer anlamlı olarak yüksek bulundu. Masif olup t-PA verilen hastalarla masif olmayan embolili hastalarla ADMA düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ADMA düzeyi ortalaması ilk tanıda tedavi öncesi değer ortalama 1.024  $\mu\text{mol/L}$ , tedavi sonrası değer ortalama 0.548  $\mu\text{mol/L}$  idi. Tedaviyle ADMA değerlerinde düşme istatistiksel olarak anlamlı idi . Sağlıklı erişkinlerde ADMA düzeyi 0.415 $\pm$ 0.176  $\mu\text{mol/L}$  idi. Sydow ve arkadaşlarının (99) 60-72 yaş arası 980 sağlıklı erişkinde yaptıkları çalışmada ortalama ADMA konsantrasyonunu 0.63  $\mu\text{mol/L}$  bulmuşlardır. Bu çalışmada cinsiyetler arası fark saptanmamıştır, ancak etnik subgruplar arası farklılık gözlenmiştir. ADMA düzeyi yaşla koreledir .

Kadınlarda ADMA düzeyi ortalama 1.23 $\pm$ 0.40  $\mu\text{mol/L}$ , erkeklerde ise 0.85 $\pm$ 0.34  $\mu\text{mol/L}$  idi. Kadın ve erkekler arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı (p=0.047).

Plazma ADMA seviyeleri kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu hastalarda artmıştır, ADMA'nın KTEPH'da mortalitenin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Skoro – Sajer ve arkadaşları (100) 135 KTEPH'lu hastada ve 40 kişilik kontrol grubunda yaptıkları altmışaltı hastanın inoperable kabul edildiği çalışmada ADMA düzeylerini ölçmüşlerdir. Hastalarda kontrol grubuna göre ADMA plazma düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pulmoner endarterektomi yapılanlarda plazma ADMA seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Plazma ADMA düzeyi 0.64  $\mu\text{mol/L}$ 'den daha yüksek olanlarda yaşam süresini daha kısa saptamışlardır.

Bu çalışmada plazma ADMA seviyesi yüksekliğiyle hastalığın ağırlığı korele bulunmuştur. Kielstein ve ark. (101) idiopatik pulmoner hipertansiyonu olan 57 hastada kardiyak kateterizasyon yoluyla kan alıp serum ADMA düzeylerini HPLC metoduyla ölçtüler. IPAH'lı hastalarda serum ADMA düzeylerinin kontrol grubuna oranla önemli ölçüde yüksek olduğunu saptadılar. Çalışmalarında sağ atrium basıncı ve pulmoner vasküler basınç ile serum ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit ettiler. Mixed venöz oksijen saturasyonu ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit ettiler. Yine aynı çalışmada 0,1 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. Bu çalışmada sağ atrium basıncı ve ADMA'nın mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda ADMA düzeyleri ve EKO'da ölçülen pulmoner arter basınçları korele değildi. Ancak tedavi öncesi ve sonrası ölçülen ADMA düzeyleri arasındaki ilişki anlamlıydı.

Gorenflo ve ark. (43) düşük ve yüksek pulmoner arter basınçlı konjenital kalp hastalığı olan hastalarda ADMA düzeylerini araştırdıklarında yüksek pulmoner arter basınçlı konjenital kalp hastalarında ADMA düzeylerini diğer gruba göre daha yüksek olarak bulmuşlardır. Gorenflo ve arkadaşlarının (43) bu çalışmasında yüksek ADMA düzeylerinin yüksek pulmoner arter basınçları ile korele olduğu gözlenmektedir. yüksek pulmoner basınçları nedeniyle ADMA düzeyi yükselmektedir. Arrigoni ve ark.(42) yenidoğanların persistan pulmoner hipertansiyonunda DDAH 2 aktivitesini araştırmışlardır. Yenidoğanların persistan pulmoner hipertansiyonunda DDAH 2 aktivitesinin yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Bu da NOS aktivitesinin azalmasını ve ADMA seviyelerinin yükselmesini açıklamaktadır.

Plazma ADMA düzeyleri birçok hastalıkta yükselmektedir. Miyazaki ve arkadaşlarının (102) periferik veya koroner arter hastalığı bulguları olmayan, klinik olarak sağlıklı 116 kişide yaptıkları çalışmada plazma ADMA konsantrasyonu ateroskleroz risk faktörleri ve carotis intima media kalınlığı ile korele bulunmuştur. Bu çalışma sonuçları ADMA'nın ateroskleroz için risk faktörü olduğunu desteklemektedir.



ADMA düzeyinin RA, SLE, ailesel akdeniz ateşi, Behçet, ankilozan spondilit ve skleroderma gibi inflamatuvar hastalıklarda yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (103).

Kronik böbrek yetmezliği, Alzheimer, tip 1 ve 2 diabet, konjestif kalp yetmezliği, preeklampsi, karaciğer yetmezliği gibi birçok hastalıkta ADMA düzeyi yükselmektedir (32, 40, 45, 46).

ADMA ve homosistein arasındaki ilişki aralarında çok etkileşim olduğundan dolayı ilginçtir. Homosistein DDAH aktivitesini inhibe edebilir ve ADMA artışına neden olur. Stuhlinger ve arkadaşları (104) yaptıkları çalışmada homosisteinin endotelial hücre kültüründe DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeylerini yükselttiğini gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ADMA ve homosistein düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Akut pulmoner embolide ADMA düzeylerinin arttığı saptandı. Tedavi ile ADMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Sigara içimi ile ADMA düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Akut pulmoner embolide tromboz yaygınlığı arttıkça, masif embolili hastalarda D-dimer seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak; ADMA düzeyi ve pulmoner arter basıncı arasında korelasyon tespit edilemedi. ADMA ve pulmoner hipertansiyon ilişkisini göstermek için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar akut pulmoner embolide ADMA yükseldiğini desteklemektedir

## KAYNAKLAR

1. Turk Toraks Derneđi. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlağı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10 Suppl 11:1-47
2. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. Chest 2007;131:517-23.
3. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. Proc Am Thorac Soc 2006; 3:564-7.
4. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one year follow-up with echocardiographic Doppler and five year survival analysis. Circulation 1999;99: 1325-30.
5. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. Chest 2001;119: 818-23.
6. Milat LJ, Whitley J, Leiper JM, et al..Evidence for Dysregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase I in Chronic Hypoxia Induced Pulmonary Hypertension. Circulation 2003; 108: 1493-1498.
7. 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 2005; 19: 1175-7.
8. Moser KM. Venous Thromboembolism. State of the art. Am Rev Respir Dis 1990;141:235-49
9. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-9.
10. Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. Chest 1999;116:903-8.

11. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
12. James E. Dalen. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440–56.
13. Patan T. Modifiye Albüminin Akut Pulmoner Emboli ve Derin Ven Trombozu Tanısındaki Yeri (tez). Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
14. Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8: 360-4.
15. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
16. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 864-71.
17. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
18. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 843-8.
19. Van Belle, A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172.
20. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 296-304.
21. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.

22. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6
23. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi- detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
24. Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
25. 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* 2008; 133: 358-62.
26. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-34.
27. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-9.
28. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163-696.
29. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454-545.
30. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thrombus in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 192-197.
31. Prins MH, Hutten BA, Kopman MM, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 892-8.

32. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-1030.
33. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051-3064.
34. McBride AE, Silver PA. State of the Arg: protein methylation at arginine comes of age. *Cell* 2001;106: 5–8.
35. Krause CD, Yang ZH, Kim YS, et al. Protein arginine methyltransferases: Evolution and assessment of their pharmacological and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2006.
36. Yildirim AO, Bulau P, Zakrzewicz D, et al. Increased Protein Arginine Methylation in Chronic Hypoxia: Role of Protein Arginine Methyltransferases.
37. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem* 1995;117:237–238.
38. 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* 2000; 68: 101–105.
39. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J and et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; 33(4): 652-8.
40. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2032-7.
41. John P, Cooke. A Novel Mechanism for Pulmonary Arterial Hypertension? *Circulation* 2003;108: 1420-1.

42. Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, et al. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003;107: 1195-201.
43. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, et al. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-argininine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37: 489-92.
44. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:887-91.
45. Kielsitein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(3): 594-600.
46. Tarnov L, Hovind P, Teerlink T, et al. Elevated plasma ADMA as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in Tip 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 765-769.
47. Badesch DB , Champion HC , Sanchez and et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): 55-66.
48. Deborah Jo Levine. Diagnosis and Management of Pulmonary Arteriel Hypertension: Implications for Respiratory Care *Respiratory Care* 2006;51(4): 368-81.
49. Peacock AJ. Treatment of pulmonary hypertension. *BMJ* 2003; 326:835-6.
50. Gaine SP and Rubin LJ, Primary pulmonary hypertension. *Lancet*, 1998; 352(9129): 719-25.
51. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L and Stewart S, An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30(1): 104-9.

52. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9): 1023-30.
53. Runo JR and Loyd JE, Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361(9368): 1533-44.
54. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, 3rd and Newman JH, Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1): 93-7.
55. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ and et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006; 152(3): 521-6.
56. Chin KM, Channick RN and Rubin LJ, Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006; 130(6): 1657-63.
57. Voelkel NF, Tuder RM and Weir EK, Pathophysiology of Primary Pulmonary Hypertension, in *Primary pulmonary hypertension*, L. Rubin and S. Rich, Editors 1997;Marcel Dekker: New York. 83-129.
58. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubeau P, Cerrina J, Duroux P and Drouet L, Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99(3): 249-54.
59. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M and et al, Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;98(14): 1400-6.
60. Archer SL, Weir EK and Wilkins MR, Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121(18): 2045-66.

61. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM and et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5): 343-9.
62. McGoon MD, Prognosis and natural history, in *Primary Pulmonary Hypertension*, L. Rubin and S. Rich, Editors. 1997;Marcel Dekker: New York. 305-17.
63. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A and et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122(2): 156-63.
64. British Cardiac Society Guidelines aMPC, Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86 Suppl 1: I1-13.
65. Rubin L and Simonneau G, Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16 Suppl 1: 43-6.
66. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA and et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl): 78-84.
67. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB and et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17): 1573-619.
68. Galie N, Torbicki A, Barst R, and et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(24): 2243-78.
69. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, and et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22(3): 459-75.
70. Oakley C, Child A and Jung B, Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 2003; 24: 761-81.



71. Weiss BM, Zemp L, Seifert B and Hess OM, Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7): 1650-7.
72. Kahn ML, Eisenmenger's syndrome in pregnancy. *N Engl J Med* 1993;329(12): 887.
73. Sitbon O, Humbert M and Simonneau G, Primary pulmonary hypertension: Current therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45(2): 115-28.
74. Saxena A, Pulmonary hypertension-"state of the art" management in 2012. *Indian Heart J* 2012; 64(1): 60-73.
56. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C and et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 1035-84.
76. Fuster V, Steele PM, Edwards WD and et al. *Primary* pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70(4): 580-7.
77. Rich S, Kaufmann E and Levy PS, The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 76-81.
78. Naeije R and Vachiery JL, Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med* 2001; 22(3): 517-27.
79. Rich S, Seidlitz M, Dodin E and et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998.;114(3): 787-92.
80. Badesch DB, Abman SH, Simnneau G and et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131(6):1917-28.
81. Barst RJ, Maislin G and Fishman AP, Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99(9):1197-208.

82. Rich S, The World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, in Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, c.b.t.W.H. Organization. Editor 2000; Evian, France.
83. Sitbon O, Humbert M, Jais X and et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111(23): 3105-11.
84. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F and Wallwork J, Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet*, 1984; 1(8385): 1046-7.
85. Nagaya N, Uematsu M and et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34(4): 1188-92.
86. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D and et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328(24): 1732-9.
87. Galie N, Grigioni F and Bacchi-Reggiani L, Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Inves* 1996;26: A48.
88. Benigni A and Remuzzi G, Endothelin antagonists. *Lancet*, 1999; 353(9147): 133-8.
89. Mehta S, Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003;123(4): 989-92.
90. Buğdaycı G, Serin E. Asimetrik Dimetilarginin. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 2: 36-41
91. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D and et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Throm* 1994; 14: 1080– 108.

92. Kaplan ED. Association between homocyst(e)ine levels and risk of vascular events. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 175-92.
93. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
94. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM: Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 2006;48(2): 278-285.
95. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM and et al: Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004;53(12): 1574-1579.
96. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007; 120:871-79
97. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin D-dimer, a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin Sci* 1995; 89: 205-14.
98. Fraser DG, Moody AR, Martel A and et al. Determinants of D-dimer level in patients presenting with deep venous thrombosis assessment using magnetic resonance thrombus imaging. In Abstracts from the European Haematology Association 5th Congress, June 27, 2000: Birmingham, Ala. Abstract 513
99. Sydow K, Fortmann SP, Fair JM, Varady A, Hlatky MA, Go AS, Iribarren C, Tsao PS; ADVANCE Investigators. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities. *Clin Chem* 2010;56(1):111-20.
100. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A and et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11): 1154-60.

101. Kielstein JT, Stefanie M, Böger B and et al. Asymmetrical Dimethylarginine in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1414-1418. 94.
102. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP and et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99: 1141–1146.
103. Sari I, Kebabcilar L, Alacacioglu A and et al. Increased Levels of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Internal Med* 2009;48: 1363-1368.
104. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH and et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104: 2569-2575

## **EKLER**

### **EK 1.**

### **VAKA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

#### **Gönüllünün;**

**Adı** : .....

**Soyadı** : .....

**Adresi** : .....  
.....  
.....

**Protokol** : .....

**Telefon** : .....

#### **Bilgilendirme Bölümü;**

Bu çalışma, akciğer damarında pıhtı oluşması (pulmoner tromboemboli) ve buna bağlı akciğer tansiyon yüksekliği (pulmoner hipertansiyon) ile asimetrik dimetil arginin(ADMA) arasındaki ilişkiyi araştıran bir uzmanlık araştırma tezidir. Akciğerde pıhtı olan hastalarda akciğer tansiyonu ölçülmesi için kalp ultrasonu yapılmaktadır. Tedavisinde hastalara kan sulandırıcı ilaç verilmektedir. Emboli hastalığı tedavi edilmezse ölümcül olabilmektedir.

Akciğerde pıhtı ve akciğer tansiyon yüksekliği olan hastalar vaka grubu olarak, pıhtı olup akciğer tansiyon yüksekliği olmayan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya alınacaktır. Çalışmaya 20 vaka, 20 kontrol toplam 40 hasta alınması planlandı. Çalışma süresinin 3 ay olması planlandı. Çalışmada ilk tanıda ve tedavi sonrası 3. ayda kan alınacaktır. Kan alma işleminin bazı riskleri olup, kan alma sırasında damarda tahribat, az miktarda kanamalar ve morluk oluşabilir.

Çalışmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın ve hiçbir hakkını kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Kimliğinizi ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma süresince 24 saat Dr. Sevinç Ateş'e 0555 705 9278 numaralı telefondan ulaşılabilir.

Öncelikle ben.....kendimin (hastamın), doktorun bana açıkladığı şekilde asimetrik dimetil arginin ve nitrik oksit düzeyinin ölçülmesi için kan alınması gerektiğini öğrendim. Bu testin yapılabilmesi için kan alınmasına izin veriyorum.

Göğüs hastalıkları doktorum bu işlemin(kan alma) bazı riskleri olduğunu anlattı. Kan alma sırasında damarda tahribat,kısa miktarda kanamalar olabileceği konusunda bilgilendirildim

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen Dr. Sevinç Ateş tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

**Önerilen işlemi kabul edip etmediğinizi yazarak belirtiniz ve imzalayınız:**

	Adı-Soyadı	Tarih-Saat	İmza
Hasta / Yakını			
Doktor			
Tanık			

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**Dr. Sevinç ATEŞ'e ait "Akut Pulmoner Tromboemboli Geçiren Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Asimetrik Dimetilarginin Düzeyi İle Pulmoner Hipertansiyon İlişkisi"** adlı çalışma, jürimiz tarafından **Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 17/12/2013

Başkan

: Prof. Dr. Ranaan Demir

Üye

: Prof. Dr. İsmail Çeliker

Üye

: Prof. Dr. Fatma Sena Öymek