

Masif pulmoner embolide başarısız trombolitik tedavi sonrası tekrarlanan uzatılmış trombolitik tedavi: Olgu sunumu

Repeated prolonged thrombolytic therapy after unsuccessful thrombolysis in massive pulmonary embolism: a case report

Dr. Hüseyin Uğur Yazıcı, Dr. Burak Akçay, , Dr. Abdurrahman Tasal, Dr. Ünal Öztürk

Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır

Bu yazıda nefes darlığı ve bayılma yakınmalarıyla başvuran, masif pulmoner embolili 43 yaşında kadın hasta sunuldu. Transtorasik ekokardiyografide sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ait bulgular; kontrastlı göğüs tomografisinde her iki ana pulmoner arterde trombüse ait dolma defekti saptandı. Şok tablosunda olan hastaya rekombinan doku plazminojen aktivatörü ile trombolitik tedavi uygulandı; ancak, istenen yanıt elde edilemeyince 48 saate kadar uzatılmış streptokinaz infüzyonu uygulandı ve herhangi bir kanama komplikasyonu gelişmeksizin başarılı sonuç elde edildi. Masif pulmoner embolide başlangıçta başarısız olmuş trombolitik tedavi sonrası uzatılmış trombolitik tedavi de tedavi seçeneklerinden biri olarak düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: Pulmoner emboli/ilaç tedavisi; streptokinaz/terapötik kullanım; trombolitik tedavi/yöntem; doku plazminojen aktivatörü/terapötik kullanım.

We report on a 43-year-old woman who presented with shortness of breath and syncope due to massive pulmonary embolism. Transthoracic echocardiography showed signs of right ventricular overload, and contrast-enhanced chest computed tomography demonstrated filling defects in both main pulmonary arteries consistent with obstructing thrombi. Initially, thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator was given, but shock was not resolved. Thrombolytic therapy was repeated with streptokinase and infusion was extended to 48 hours, which yielded a successful result without any hemorrhagic complication. Repeated prolonged thrombolytic therapy after initial unsuccessful thrombolysis can be considered an alternative option in massive pulmonary embolism.

Key words: Pulmonary embolism/drug therapy; streptokinase/therapeutic use; thrombolytic therapy/methods; tissue plasminogen activator/therapeutic use.

Akut masif pulmoner emboli (PE), hipotansiyon, senkop ve şok ile seyreden, yaşamı tehdit eden acil bir tablodur.^[1] Akut PE'de erken dönem mortalitenin en önemli göstergeleri şok ve hipotansiyondur.^[2] Pulmoner arter yatağının tıkanması, akut fakat geri döndürülebilir sağ ventrikül yetersizliğine yol açar. Tedavideki amaç tıkanmış pulmoner arter akımının hızla yeniden sağlanması ve erken tekrarlamaların önlenmesidir. Bu amaçla, trombolitik tedavi ilk sırada başvurulacak tedavi yöntemidir.^[1] Ancak, hastaların %15-20'sinde trombolitik tedaviye yeterli yanıt alınmaz ve tablo ölümle sonuçlanır.^[3]

Bu yazıda, masif PE tanısı konan bir hastada başarısız trombolitik tedaviden sonra uzatılmış sürede uygulanan farklı bir trombolitik ajan ile başarılı olarak tedavi edilen bir olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında kadın hasta, iki hafta önce başlayan ve şiddet ve sıklığı giderek artan nefes darlığı ve son iki gündür olan bayılma yakınması ile acil servise başvurdu. Hastanın solunumu yüzeysel ve takipneik (32/dk) idi. Kan basıncı 90/55 mmHg, kalp hızı 112/dk ve ritmik idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde boyun venleri dolgun, S₂ sert saptandı. Elektrokardiyografide göğüs derivasyonlarında (V1-6) simetrik T dalga negatifliği vardı. Akciğer grafisinde kardiyotorasik oran artmış, her iki diyafram yükselmiş ve her iki akciğer parenkiminde damar gölgeleri azalmıştı. Oda havasında alınan arteriyel kan gazı incelemesinde pO₂ 44 mmHg, pCO₂ 29 mmHg, oksijen satürasyonu %80 idi. Troponin I düzeyi normal bulundu. Yüksek olasılıkla PE tanısı düşünülerek yatakbaşı transtorasik

Geliş tarihi: 22.09.2009 Kabul tarihi: 30.12.2009

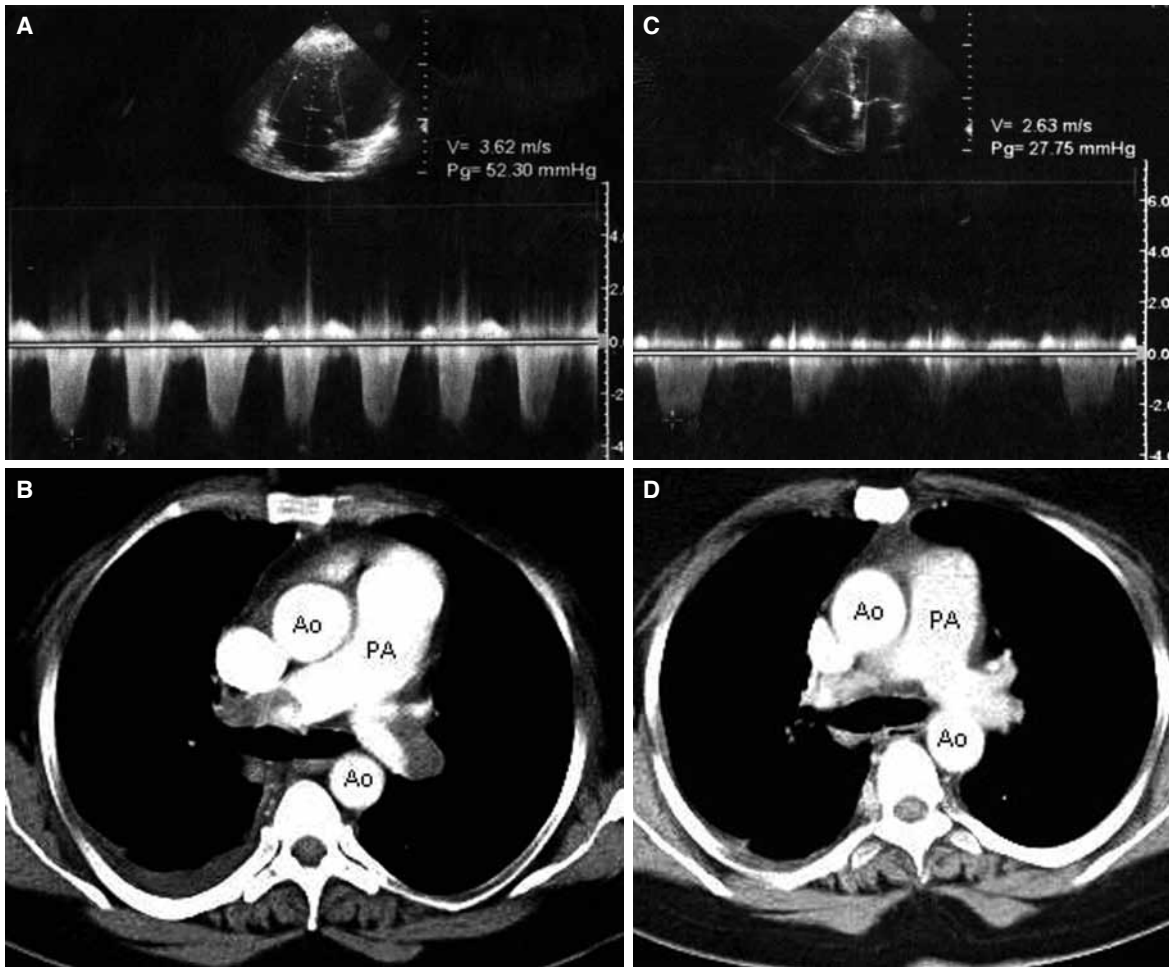
Yazışma adresi: Dr. Hüseyin Uğur Yazıcı, İnka 4, 4-14 Mimar Sinan Mah., 21000 Yenişehir, Diyarbakır.
Tel: 0412 - 228 50 03 e-posta: drhyazici@gmail.com

ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografide sağ kalp boşlukları ileri derecede genişlemişti, ciddi triküspit yetersizliği (TY) vardı ve TY üzerinden tahmini sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 70 mmHg olarak hesaplandı. Sağ ventrikül serbest duvarı akinetik iken apeksin kasılması normale yakındı (McConnell bulgusu). Sağ ventrikül içinde ve ana pulmoner arterde trombüs gözlenmedi (Şekil 1a). Pulmoner arter embolisi öntanısı ile çekilen kontrastlı göğüs tomografisinde sağ ve sol pulmoner arter proksimal kesiminde kan akımını kısıtlayan, trombüsle uyumlu dolma defekti izlendi (Şekil 1b).

Hastaya masif PE ve akut kor pulmonale tanısı konarak bir saat içerisinde 500 ml %0.9 NaCl verildikten sonra %0.9 NaCl infüzyonu (100 ml/sa) ve nazal oksijen (3 lt/dk) tedavisine başlandı. İki saat içerisinde intravenöz olarak 100 mgr doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) verildi. Yirmi dört saatin sonunda hastanın

linik tablosunda ve ekokardiyografik incelemesinde sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelme olmaması üzerine farklı bir protokole geçildi. Otuz dakika içinde 250000 Ü streptokinaz yükleme dozunu takiben 100000 Ü/sa dozunda intravenöz infüzyona başlandı. Yirmi dört saat infüzyon sonunda yapılan ekokardiyografik incelemede ve hastanın klinik tablosunda istenen düzelme olmaması üzerine streptokinaz infüzyonu 48 saate kadar uzatıldı.

Bu süre sonunda hastanın klinik tablosunda belirgin bir düzelme izlendi ve yapılan ekokardiyografik incelemede sağ ventrikül serbest duvar hareketlerinin düzeldiği, triküspit yetersizliğinin gerilediği (hafif TY) ve tahmini sPAB'nın 33 mmHg'ye indiği saptandı (Şekil 1c). Streptokinaz infüzyonu sonlandırılarak, intravenöz fraksiyone olmamış heparin ile eşzamanlı warfarin tedavisine başlandı. Hastanın tedavi boyunca pozitif inotrop ihtiyacı olmadı. Trombolitik tedavi



Şekil 1. (A) Trombolitik tedavi öncesi ileri sağ ventrikül genişlemesi, ciddi triküspit yetersizliği ve triküspit yetersizliği üzerinden ciddi sistolik gradiyentin izlendiği ekokardiyografi görüntüsü. (B) Sağ ve sol ana pulmoner arterde trombüse ait dolma defektini gösteren kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü. Tekrarlanan uzamış trombolitik tedavi sonrası (C) normale dönmüş ekokardiyografi görüntüsü ve (D) sağ ve sol ana pulmoner arterde trombüse ait görünümünün tamamen kaybolduğu kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü. Ao: Aort; PA: Pulmoner arter.

başlangıcından 96 saat sonra çekilen kontrastlı göğüs tomografisinde her iki pulmoner arter normal görünümde ve trombüsün tamamen erimiş olduğu gözlemlendi (Şekil 1d). İki taraflı alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografisinde tromboza ait bulguya rastlanmadı.

Etyolojiye yönelik araştırmada, PE gelişimi için hazırlayıcı bir faktör ya da bir hastalık saptanmadı. Hasta, INR düzeyi 2.8 olarak taburcu edildi ve INR düzeyi 2.5-3.5 olacak şekilde antikoagülasyon planlandı. Birinci ve dördüncü hafta sonu kontrollerinde hasta sorunsuzdu; dördüncü hafta sonunda yapılan ekokardiyografik incelemede TY'nin tamamen kaybolduğu, sağ ventrikül fonksiyonlarının normale döndüğü izlendi.

TARTIŞMA

Pulmoner emboli, tedavi yöntemlerinde olan tüm gelişmelere rağmen mortalitesi %20-30 oranında, kardiyovasküler sistem kaynaklı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada olan bir hastalıktır.^[4,5] Şok ya da hipotansiyonla başvuran ve PE açısından yüksek riskli hastalarda başlangıç testi, yerel olanaklar elveriyorsa acil göğüs tomografisi; eğer bu olanak yoksa, akut pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ait dolaylı bulguları gösteren ekokardiyografik inceleme olmalıdır.^[1]

Tanı konduğunda, oksijen ve intravenöz sıvı desteği altında ve mutlak kontrendikasyonların yokluğunda trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Streptokinaz, ürokinaz ve rt-PA için farklı uygulama protokolleri önerilmiştir.^[1] Yeni kuşak trombolitik ajanlardan reteplaz ve tenecteplaz da PE tedavisinde başarıyla uygulanmıştır.^[6,7] En büyük yarar, belirtilerin başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde tedaviye başlandığında görülür, ancak bu süre 14 güne kadar uzayabilmektedir.^[8,9]

Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan ya da trombolitik tedavi için mutlak kontrendikasyon olan durumlarda kılavuz önerisi cerrahi embolektomi yapılmasıdır. Eğer bu işlem hemen yapılamıyorsa, kateterle embolektomi ya da trombüs parçalanması cerrahi tedaviye seçenek olarak düşünülebilir.^[1] Başarısız olmuş trombolitik tedavi sonrasında tekrarlanan trombolitik tedavi uygulaması ile ilgili fikir birliği yoktur. Geç dönemde başvuran ve trombüsün kısmen organize olmuş olabileceği hastalarda yarılanma ömrü kısa (4-6 dk) olan rt-PA'nın iki saatte infüzyonu aşırı pıhtı yükünün yıkımı için yeterli olmayabilir. Farklı bir trombolitik ajanın azaltılmış dozda uzun süreli infüzyonu pıhtı yıkımını daha iyi sağlayabilir. Venöz tromboembolik hastalıkta uzatılmış rt-PA uygulamasının etkinliğinin gösterilmiş olması da

bu düşünceyi desteklemektedir.^[10] Hastamızda nefes darlığı yakınmasının iki haftadır var olduğu göz önüne alınacak olursa, neden rt-PA ile başarılı bir sonuç alınamayıp, azaltılmış dozda uzun süreli streptokinaz infüzyonu ile başarılı sonuç alındığı bu mekanizma ile açıklanabilir.

Literatürde PE tedavisinde başarısız litik sonrası tekrar litik uygulamasına ait çok az bilgi olduğu görülmektedir. Van den Biggelaar ve ark.^[11] masif PE'li bir olgunun başarısız rt-PA sonrası uzatılmış sürede uygulanan ürokinaz ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Meneveau ve ark.^[12] ise başarısız trombolitik tedaviyi takiben farklı bir trombolitik ajan ile uzatılmış trombolitik tedavi uygulanan masif PE'li 26 hastanın sekizinde (%31) klinik olarak tam düzelme elde etmişler, 10 hastanın (%38) öldüğünü bildirmişlerdir. Bu bulgular ışığında, mortalitesi yüksek şok tablosu içindeki masif PE olgularında, cerrahi embolektominin yapılamadığı koşullarda tekrarlanan trombolitik tedavi uygulaması, olası risklerine karşı yararı ağır basan bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilebilir. Hastanemizde acil cerrahi tedavi olanağının olmaması ve hastanın başka bir merkeze hızlı transfer imkanının bulunmaması nedeniyle farklı bir trombolitik ajan olan streptokinaz ile tekrar trombolitik tedavi uygulanmasına karar verildi. Bu tedavi ile başarılı bir sonuç elde edildi.

Tekrarlanan trombolitik tedavinin en çok korkulan komplikasyonu kanamadır. Meneveau ve ark.^[12] çalışmasında, tekrarlanan trombolitik tedavi uygulanan 26 hastanın dördünde (%15) majör kanamaya bağlı ölüm gelişmiştir. Bu konuda randomize çalışma bulunmamakla birlikte, REACT çalışmasında, farklı bir endikasyon olan akut miyokart enfarktüsünde başarısız olmuş trombolitik sonrasında farklı seçeneklerin (tekrarlanan trombolitik tedavi, konservatif yaklaşım ve kurtarıcı perkütan koroner girişim) kanama komplikasyonları üzerine etkileri araştırılmıştır.^[13] Tekrarlanan trombolitik uygulanan 142 hastanın yedisinde, konservatif yaklaşım ile izlenen 141 hastanın beşinde ve kurtarıcı perkütan koroner girişim uygulanan 144 hastanın dördünde majör kanama görülmüştür. Majör kanama oranı tekrarlanan trombolitik uygulamasında diğer iki gruba göre daha yüksek olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Pulmoner embolinin başarılı tedavisi sonrasında erken ve geç tekrarlamaların önlenmesi önemlidir. İlk kez PE atağı geçirenlerde, antikoagülan tedavinin kesilmesini takiben PE'nin tekrarlama oranı geri dönüşlü risk faktörleriyle ilişkili PE'si olanlarda %2.5, idiyopatik (uyarılmamış) PE'si olanlarda %4.5 bu

lunmuştur.^[14] Pulmoner emboliden ikincil korunma ile ilgili kılavuz önerisi, ilk idiyopatik PE'li hastalara en az üç ay warfarin ile antikoagulan tedavi uygulanması şeklindedir. Kanama riski düşük ve hasta tercihi ile de uyumlu ise, süresi belirsiz (ömürboyu) antikoagulan tedavi önerilmektedir. İkinci kez idiyopatik PE atağı geçiren hastalarda ise ömürboyu antikoagulan tedavi önerilir. Venöz dönüşü hızlandırarak stazı önleyeceği düşünülen varis çorabı kullanımına dair yeterli kanıt yoktur ve PE'den ikincil korunmada önerilmemektedir.^[1]

Sonuç olarak, masif PE'de başlangıçta başarısız olmuş trombolitik tedavi sonrası farklı bir trombolitik ajan ile tekrarlanan uzatılmış trombolitik tedavi de tedavi yaklaşımı seçeneklerinden biri olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
2. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
3. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1131-2.
4. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995;107(1 Suppl):45S-51S.
5. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.
6. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138:39-44.
7. Melzer C, Richter C, Rogalla P, Borges AC, Theres H, Baumann G, et al. Tenecteplase for the treatment of massive and submassive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:47-50.
8. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;203:465-70.
9. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-8.
10. Protack CD, Bakken AM, Patel N, Saad WE, Waldman DL, Davies MG. Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg* 2007;45:992-7.
11. van den Biggelaar RJ, Slebos DJ, van der Meer J. Repeated thrombolytic therapy after initial unsuccessful thrombolysis in massive pulmonary embolism. *Thorax* 2008;63:89.
12. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-50.
13. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-68.
14. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.