

Kardiyak Arrestle Seyreden ve Tenekteplaz Kullanılan bir Masif Pulmoner Tromboemboli Olgusu

A Case of Massive Pulmonary Thromboembolism in Cardiac Arrest and Tenecteplase Use

Yasemin Arı Yılmaz, Meral Gulhan

Özet

Pulmoner tromboemboli daha çok alt ekstremitelerden kaynaklanmaktadır. Ana pulmoner yatağın aniden tıkanması kardiyak dekompansemana neden olabilir. Elektrokardiyografi (EKG)de sağ ventrikül yüklenme bulguları olan V1-4 T negatifliği, V1'de QR paterni, komplet veya inkomplet sağ dal bloğu ve S1Q3T3 görülebilir. Acil ve hızlı tedavi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Streptokinaz ve alteplaz verilmesi saatler sürerken tenekteplaz verilmesi puşe şeklinde olmaktadır. Bu da dakikaların önemli olduğu acil müdahale gerektiren durumlarda hayati önem arz etmektedir. Ayrıca riskli ilaçların uygulanması esnasında sorumlu doktorun hasta başında bekleme süresini ve iş gücü kaybını kısaltmaktadır. Hastanın daha kısa sürede normale dönmesini sağlamaktadır. Bu konuda literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen ülkemizde kullanım endikasyonu olmadığından verilerimiz yetersizdir. Bu olguda alternatif ilaçlar elde olmadığı için tenekteplaz kullanılmak zorunda kalmıştır.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner tromboemboli, trombolitik Tedavi, tenekteplaz.

Abstract

Pulmonary thromboembolisms occur mostly in the lower extremity veins. Sudden occlusions of the main pulmonary bed may result in cardiac decompensation. Electrocardiography (ECG) shows right ventricular overload findings, V1-4 T negativity, Q1 pattern in V1, complete or incomplete right bundle branch block and accompanying S1Q3T3. Emergency and rapid treatment can be life-saving. Streptokinase and alteplase administration lasts for hours while tenecteplase administration is in the form of push. This is vital in patients requiring immediate interventions, where minutes can be critical. It also reduces the waiting time of the responsible doctor and loss of labor during the administration of risky drugs, and enables the patient to return to normal in a shorter time. Although there have been many studies in the literature addressing this subject, the available data is insufficient, since there is no indication for use in our country. In the present case, as no alternative drugs were available, tenecteplase had to be used.

Key words: Pulmonary thromboembolism, thrombolytic therapy, tenecteplase.

Hitit Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çorum

Department of Chest Diseases, Hitit University, Çorum, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 01.10.2019 **Kabul tarihi (Accepted):** 10.02.2020

İletişim (Correspondence): Yasemin Arı Yılmaz, Hitit Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çorum

e-mail: yasminbee07@gmail.com



Pulmoner tromboemboli daha çok alt ekstremitte venlerinden kaynaklanmaktadır. Ana pulmoner yatağın aniden tıkanması kardiyak dekompanseasyona neden olabilir. Elektrokardiyografi (EKG)'de sağ ventrikül yüklenme bulguları olan V1-4 T negatifliği, V1'de QR paterni, komplet veya inkomplet sağ dal bloğu ve S1Q3T3 görülebilir (1-3). Yüksek riskli emboli olarak adlandırılan bu duruma hipotansiyon hipoksi gibi şok bulguları eşlik eder. Acil ve hızlı tedavi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Streptokinaz ve alteplaz verilmesi saatler sürerken tenekteplaz verilmesi ise puşe şeklinde olmaktadır. Bu da dakikaların önemli olduğu acil müdahale gerektiren durumlarda hayati önem arz etmektedir. Ayrıca riskli ilaçların uygulanması esnasında sorumlu doktorun hasta başında bekleme süresini ve iş gücü kaybını da kısaltmaktadır. Hastanın daha kısa sürede normale dönmesini sağlamaktadır. Bu konuda literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen ülkemizde kullanım endikasyonu olmadığından bizim verilerimiz yetersizdir. Bu olguda, alternatif ilaçlar elde olmadığı için pulmoner embolide tenekteplaz kullanılmak zorunda kalınmıştır ve yaşanan deneyimin ülke verisi olarak paylaşılması amaçlanmıştır.

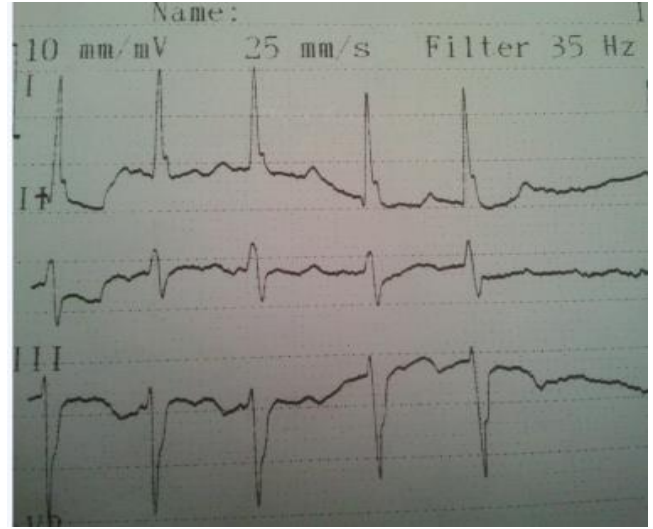
OLGU

Göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikâyeti ile acil servisimize başvuran 65 yaşındaki kadın hastanın özgeçmişinde diyabetes mellitus ve obezite dışında bilinen hastalığı yoktu. Hastanın oda havasında geliş satürasyonu (SaO₂) %80 idi. Laboratuvar parametreleri tablo 1 de görülmektedir. Akciğer grafisinde, (film kalitesi kötü olmakla beraber) ekspiryum filmi olup mediastende hafif dolgunluk vardı. Yatarak hasta başı çekilmişti. Belirgin parankimal patoloji izlenmedi (Şekil 2).

Hasta bu bulgularla miyokard enfaktüsü açısından kardiyo-lojiye danışıldı. Hastanın 1 hafta öncesinde de göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile kardiyo-loji tarafından değerlendirildiği ve yapılan koroner anjiyografi ve eko-kardiyografi (eko) bulgularının normal olduğu öğrenildi. Yapılan ekosunda daha önceki ekosunda olmayan ileri triküspit yetmezliği izlendi. Sağ boşluklarda genişleme olduğu belirtildi. Pulmoner arter basıncı ölçülemedi. Hastada mevcut bulgular ile miyokard enfaktüsü düşünülmedi.

Hasta tarafımıza konsülte edildi. Hastanın başvuru saati gece olduğundan o sırada nöbetçi radyoloji uzmanı olmadığından alt ekstremitte venöz dopler ultrasonografi (USG) çekilemedi. Ancak sol bacakta derin ven trombozunu düşündürür şekilde, çap farkı, şişlik ve kızarıklık mevcuttu. Geliş öyküsünde daha önce nefes darlığı ve göğüs ağrısının olmadığını, şikâyetlerinin bir hafta önce

başladığını ve giderek ciddi şekilde arttığını ifade etti. Belirgin öksürük ve balgamı yoktu. Kreatinin yüksek olduğundan kontrastsız toraks BT çekilebildi. BT'de belirgin parankimal patoloji saptanmadı. EKO bulguları ile uyumlu olarak kardiyak şift, sağ boşluklarda genişleme ve pulmoner arterin dilate olduğu gözlemlendi (Şekil 3, 4 ve 5).



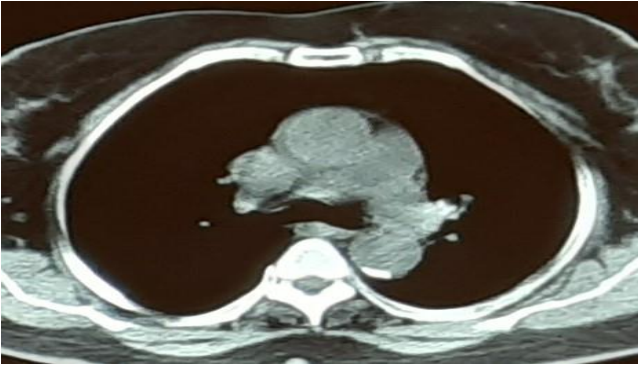
Şekil 1: Tedavi öncesi EKG (atriyal fibrilasyon).

Tablo 1: Hastanın başvurudaki laboratuvar parametreleri

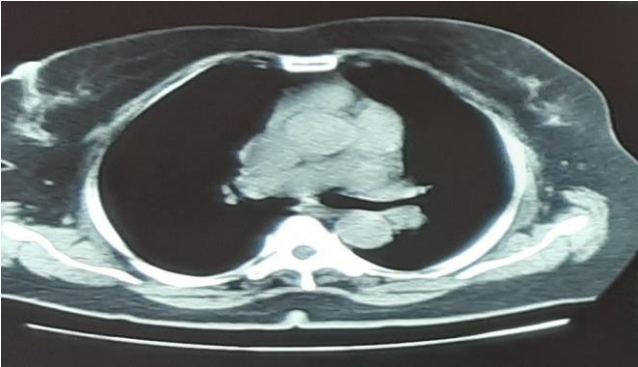
Parametre	Ölçüm	Normal Aralık
Beyaz küre	13850 10 ⁹ /ul	4-10
Hemoglobin	12,6 gr/dl	11-16
Trombosit	193 10 ³ /ul	100-300
Glukoz	214 mg/dl	74-106
Kreatin	1,7 mg/dl	0,5-0,9
C-Reaktif Protein	23 mg/l	0-5
D-Dimer:	5 mg/l	0,063-0,701
Troponin	0,074 ng/ml	0,0-0,02
Pro-BNP	Çalışılmadı	
Venöz kan gazı		
• PO ₂	22,4 mmHg	83-108
• PCO ₂	40,4 mmHg	32-45
• ph	7,28	7,35-7,45
• O ₂ sat	21,6 %	95-99



Şekil 2: Akciğer grafisi, ekspiryum filmi olup mediastende hafif dolgunluk vardı. Belirgin parankimal patoloji izlenmedi.



Şekil 3: Tedavi öncesi kontrastsız toraks BT.

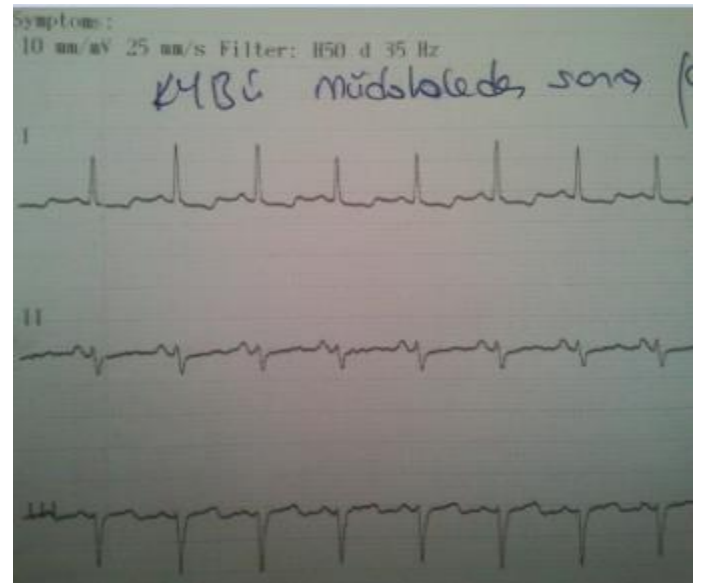


Şekil 4: Tedavi öncesi kontrastsız toraks BT.



Şekil 5: Tedavi öncesi kontrastsız toraks BT (Sağ ventriküler genişleme ve kardiyak shift kırmızı ok).

Hasta klinik laboratuvar ve tetkik sonuçları ile rehberlere göre yüksek riskli pulmoner tromboemboli olarak kabul edildi. Trombolitik tedavi amaçlı kardiyoloji yoğun bakım ünitesine göğüs hastalıkları adına yatırıldı. Ancak hasta yatağına alındıktan hemen sonra kardiyak arrest oldu. Bu nedenle hastaya transözefajial eko ya da dopler ultrasonografi için beklenilemedi. Acil karar verilmesi gereken bir durumdu. Elimizde diğer trombolitik ajanlar yoktu. Sistemden istem yapılması, eczaneden alınıp gelmesi yaklaşık 30 dakikalık bir zaman kaybı olacağından ve hastanın bu süreyi bekleyecek zamanı olmadığından, hasta yakınlarına durum ile ilgili bilgi verilip onamları alındıktan sonra koroner yoğun bakım ünitesinde hazır bulunan tenekteplaz hastaya puşe olarak verildi. Hastanın yaklaşık 90-100kg civarı olduğu tahmin edilerek 50mg=10ml dozunda uygulandı Resüsitasyona devam edilen hasta bir süre sonra sinüs ritminde döndü (Şekil 6). Satürasyonları takibinde 10 dk. içinde %90'a kadar yükseldi. Koroner anjio yapılan bölgeye kum torbası ile baskı uygulandı. Takipte düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisine geçildi. Koroner anjio yapılan bölgede hematoma gelişti. Hb:12,6 gr/dl'den 9,6 gr/dl'e geriledi. Hastaya 1 ünite eritrosit replasmanı yapıldı. Kanaması duran, satürasyonu %99'a kadar yükselen hasta servise alındı. Serviste 1 ünite daha eritrosit replase edildi. Warfarin başlandı. INR'si 2-3 arasına gelen ve ek problem saptanmayan hasta toplam 1 hafta sonrasında yürüyerek taburcu edildi. Kontrolünde alt ekstremiteler venöz dopler USG'de sol popliteal venede trombus izlendi. Kreatinin normale gerileyen hastanın Spiral Toraks BT anjiyografisinde tamamen düzleşme saptandı (Şekil 7 ve 8). Warfarin ile takibine devam edilmektedir.

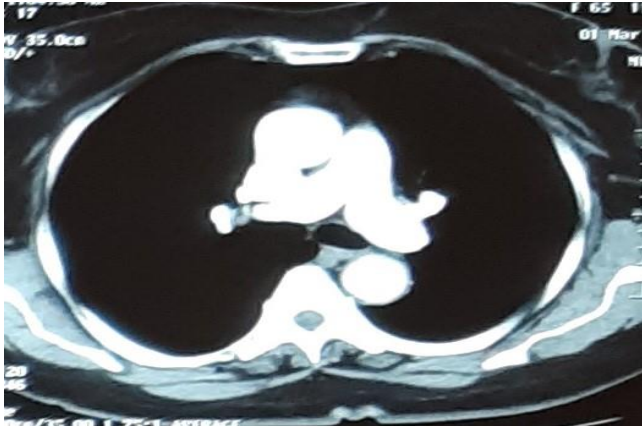


Şekil 6: Tedavi sonrası EKG'si (Sinüs ritmi).

TARTIŞMA

Bir doku plazminojen aktivatörü olan tenekteplazın miyokard enfarktüsünde kullanım onayı olmasına rağmen henüz pulmoner tromboembolide kullanım onayı mevcut değildir. ST elevasyonu olan miyokard enfarktüsünde ilaç dozu vücut ağırlığı baz alınarak hesaplanmaktadır. Önerilen dozlar; <60 kg: 6.000 U, 30 mg, 6 ml. \geq 60- <70 kg: 7.000 U, 35 mg, 7 ml. \geq 70- <80 kg: 8.000 U, 40 mg, 8 ml. \geq 80- <90: 9.000 U, 45 mg, 9 ml. \geq 90: 10.000 U, 50 mg, 10 ml'dir. Gerekli doz, 5-10 saniye içerisinde, tek intravenöz bolus şeklinde uygulanmaktadır (4). Pulmoner tromboembolide (PTE) de kullanım dozu da benzerdir (5,6).

Pulmoner tromboembolide tenekteplaz kullanımı ile ilgili literatürdeki ilk veriler 2001 yılına dayanmaktadır (7,8). O dönemden beri tenekteplazın pulmoner embolideki kullanımı olgu sunumları ve çalışmalara konu olmaktadır. Akut miyokard enfarktüsünde alteplaz ve streptokinaz karşısındaki güvenilirliğini ve etkinliğini kanıtlamış ve onay almıştır. Aktif olarak kullanılmaktadır. Majör kanamaların daha az olduğuna yönelik yayınlarda mevcuttur (9).



Şekil 7: Tedavi sonrası Kontrastlı Toraks BT Anjio (Sağ boşluklar ve kardiyak septum normal).



Şekil 8: Tedavi sonrası Kontrastlı Toraks BT Anjio (Sağ boşluklar ve kardiyak septum normal).

Ancak yüksek riskli pulmoner embolide kullanıma ilişkin halen yeterli sayıda çalışma olmadığından rehberlere girmeyi başaramamıştır ve çalışmalar devam etmektedir. Nitekim 2019 ERS raporunda da çalışılmaya devam edilen ajanlar arasında gösterilmiştir (2).

Literatürde yüksek riskli pulmoner embolide alteplaz ile tenekteplazı karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılamadı. Ancak orta ve yüksek riskli pulmoner embolide tenekteplazın plesebo heparin ya da streptokinaz ile karşılaştırmalı yayınları mevcuttur:

Bu yayınların en büyüğü Meyer ve ark. (10) tarafından yapılan orta riskli pulmoner embolili hastalarda tenekteplaz+heparin ile plesebo+heparini karşılaştıran çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışmadır. Trombolitik tedavinin ilk 7. veya 30. günde mortaliteyi önemli ölçüde azaltmadığı, ancak hemodinamik bozulmayı önlediği bulunmuştur. Ancak, majör kanama tenekteplaz grubunda anlamlı olarak daha sıktı. Kline ve ark. (11) tarafından yapılan bir başka randomize çalışmada da düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve DMAH + tenekteplaz karşılaştırılmıştır. Üç aylık takipte tenekteplaz grubu daha iyi prognoz, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite de artış göstermiştir.

Becattini ve ark. (12) ise sağ ventrikül disfonksiyonu olan hemodinamik olarak stabil pulmoner embolili hastalarda tenekteplaz+heparin ile plesebo+heparini karşılaştırmıştır. Miyokard enfarktüsü için kullanılan dozlarda kullanıldığında ciddi kanamalara neden olmadan sağ ventrikül disfonksiyonunu 24 saatte belirgin şekilde düzelttiği gösterilmiştir.

Agrawal ve ark. (13) yaptıkları çalışmada 33 masif, 50 submasif, 20 nonmasif pulmoner embolili, 103 hastanın 62'sine tenekteplaz, 17'sine streptokinaz, 24'üne heparin uygulanmıştır. Tenekteplaz'ın dispneyi daha belirgin azalttığı ve hatta sağ dal bloğunu geri çevirmede %100 başarılı olduğu saptanmıştır. Tenekteplaz grubunda tedavi öncesi satürasyonu (SaO₂) %88,79'dan tedavi sonrası %96,90, 6 ay sonra %97,91'e çıkarken; streptokinaz grubunda, tedavi öncesi SaO₂ %91,90 tedavi sonrası %94,90 6 ay sonra %90,09; heparin grubunda ise tedavi öncesi SaO₂ % 91,4 tedavi sonrası %92,75 6 ay sonra %91,83 olarak saptanmıştır (13).

Shukla ve ark. (14), 30 pulmoner embolili hastanın dâhil edildiği çalışmalarında, tenekteplaz'ı etkili ve güvenilir olarak saptamışlardır. Yine bu çalışmada 4 sağ dal bloğu olan hastanın 4'ünde dal blokları düzelmiş olarak taburcu edilmiştir. Nitekim bizim olgumuzda da sağ dal bloğu düzeldi ve entübasyona gerek kalmadan sinüs ritmine döndü.

Tenekteplaz kullanımı intravenöz bolus şeklinde olduğundan ve oda sıcaklığında stabil olup sulandırılmadan kullanılabilirdiğinden çoğu kez arrest vakalarında da kullanılmış olup çok sayıda başarılı sonuçlar alınmıştır (15,16). İleri yaş hastalarda ve gebelerde kullanımında bile ciddi komplikasyon saptanmamıştır (17,18). Alteplaz ile karşılaştırıldığında, etkide azalma olmaksızın kanama riskinin daha az olduğuna dair yayınlar mevcuttur (9,19). Yüksek ve orta riskli pulmoner embolilerde kullanımına ilişkin yurtdışı yayınlar giderek artmakta olmasına karşın, ülkemizde pulmoner tromboembolide kullanımına yönelik yayın bulunamamıştır. Sadece yurtdışı benzer olgu sunumları mevcuttur (20-22). Bu nedenle olgumuzun literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Sonuç olarak; bizim olgumuzda elde edilen başarılı yanıt ve diğer çalışmalara bakıldığında, tenekteplazın ileride rehberlere girmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - Y.A.Y., M.G.; Tasarım ve Dizayn - Y.A.Y., M.G.; Denetleme - Y.A.Y., M.G.; Kaynaklar - Y.A.Y., M.G.; Malzemeler - Y.A.Y., M.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme - Y.A.Y., M.G.; Analiz ve/veya Yorum - Y.A.Y., M.G.; Literatür Taraması - Y.A.Y., M.G.; Yazıyı Yazan - Y.A.Y., M.G.; Eleştirel İnceleme - Y.A.Y., M.G.

KAYNAKLAR

1. Porres-Aguilar M, Jiménez D. Risk adapted management of acute pulmonary embolism in women. *Thromb Res* 2019; 181(suppl 1):S29-S32. [\[CrossRef\]](#)
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2019; 54. pii: 1901647. [\[CrossRef\]](#)
3. Umut S, Saryal SB. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşma raporu. 2015.
4. Kasım CG, Ferda K, Hayriye K. İlaç İndeksi. Nobel Tıp 2012.
5. Jerjes-Sánchez C. Thrombolysis in Pulmonary Embolism. Springer 2015. [\[CrossRef\]](#)
6. Uçar EY. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary thromboembolism. *Eurasian J Med* 2019; 51:186-90. [\[CrossRef\]](#)
7. Semba CP, Sugimoto K, Razavi MK. Alteplase and tenecteplase: applications in the peripheral circulation. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4:99-106. [\[CrossRef\]](#)
8. Sze DY, Carey MB, Razavi MK. Treatment of massive pulmonary embolus with catheter-directed tenecteplase. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1456-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci* 2016; 12:1181-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-11. [\[CrossRef\]](#)
11. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014; 12:459-68. [\[CrossRef\]](#)
12. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Throm Res* 2010; 125:e82-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Agrawal A, Kamila S, Donepudi A, Premchand R. Tenecteplase compared with streptokinase and heparin in the treatment of pulmonary embolism: an observational study. *J Drug Assess* 2017; 6: 33-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Shukla AN, Thakkar B, Jayaram AA, Madan TH, Gandhi GD. Efficacy and safety of tenecteplase in pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38:24-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Spöhr F, Arntz HR, Bluhmki E, Bode C, Carli P, Chamberlain D, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) study. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:315-23. [\[CrossRef\]](#)
16. Adams BD, Kim JY, Jackson WO. Tenecteplase and return of spontaneous circulation after refractory cardiopulmonary arrest. *South Med J* 2004; 97:1015-7. [\[CrossRef\]](#)

17. Allocca G, Dall'Aglio V, Nicolosi GL. Tenecteplase for massive pulmonary embolism in a 92-year-old man. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6:390-3.
18. Dos Santos LF, Andrade C, Rodrigues B, Moreira D, Delgado A, Manso P, et al. Pregnancy and acute pulmonary embolism: a case report. *Rev Port Cardiol* 2012; 31:389-94. [\[CrossRef\]](#)
19. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase is non-inferior to Alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis of 5 randomized trials. *Stroke* 2019; 50:2156-62. [\[CrossRef\]](#)
20. Hefer DV, Munir A, Khouli H. Low-dose tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation due to massive pulmonary embolism: a case report and review of previously reported cases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18:691-4. [\[CrossRef\]](#)
21. Lapostolle F, Levasseur J, Dardel N, Adnet F. Cardiac arrest after air travel successfully treated by presumptive fibrinolysis. *Resuscitation* 2009; 80:606. [\[CrossRef\]](#)
22. Azarisman SM1, Liza RA, Radhiana H, Sujana SS, Maskon O, Rosli MA, et al. Immediate postpartum cardiorespiratory collapse: a management quandary. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21:601-4. [\[CrossRef\]](#)