



Masif Pulmoner Embolizm

Orhan ARSEVEN*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Massive Pulmonary Embolism

Key Words: Massive pulmonary embolism, Thrombolytic therapy.

Anahtar Kelimeler: Masif pulmoner embolizm, Trombolitik tedavi.

Masif pulmoner embolizm (PE), hastanede yatan hastalarda beklenmeyen ölümlerin ana nedenlerinden biridir. Özellikle ağır medikal hastalar yüksek venöz tromboembolizm (VTE) riski taşırlar^[1].

PE'de üç aylık mortalite hızı ortalama %17 civarındadır^[2]. Buna karşılık masif PE'de şok ve/veya persistan hipotansiyon tablosundaki hastalar, yalnızca medikal tedavi gördüklerinde mortalite hızı %25-30'a, kardiyak resüsitasyon uygulananlarda ise %67'ye kadar yükselebilir^[3,4]. Fatal PE olgularında ölüm genellikle ilk bir-iki saat içinde gelişir.

İkibindörtüyüzdört PE olgusunun prognoz yönünden izlendiği "International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)" çalışmasında PE'den ölümlerin çoğunun tanı ko-

nulmasını takibeden iki hafta içinde geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada; sağ ventriküler disfonksiyon, 70 yaşın üzerinde olmak, kanser, konjestif kalp yetersizliği ve sistemik arteriyel hipotansiyon mortalite için başlıca risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu hastaların %5'inden azı kardiyojenik şok tablosu ile başvurmuştur^[2].

Postmortem çalışmalarda fatal PE olgularının çok azında derin ven trombozu (DVT) semptomlarının var olduğu ve bu hastaların da çok küçük bir oranında var olan DVT semptomlarının ölümden önce araştırıldığı görülmüştür^[5]. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde kaybedilen hastalarda yapılan otopsi çalışmasında, 66 hastanın 17 (%26)'sinde PE saptanmasına karşılık, ölümden önce bu hastaların ancak yarısına tanı konulabildiği görülmüştür^[6].

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Orhan ARSEVEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 02.12.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 09.12.2003

TANIM ve FİZYOLOGİ

Sistolik kan basıncı < 90 mmHg saptanan veya sistolik kan basıncında 15 dakikayı geçen sürelerde ≥ 40 mmHg'lık düşme saptanan PE, masif embolizm olarak tanımlanır^[7]. Bu tanım için yukarıda belirtilen sistolik tansiyon değerlerine hipovolemi, sepsis veya yeni bir aritmi gibi patolojiler neden olmamalıdır.

Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının tıkanma oranı ve altta yatan kardiyopulmoner hastalık varlığı olayın şiddetini belirleyen en önemli faktörlerdir. Masif PE'de hipoksemi nedeniyle gelişen sempatik tonus artışı, pulmoner yatağın vazokonstriksiyonunu belirgin olarak yükseltir. Ortalama pulmoner arter basıncının tedrici olarak yükselmeye başlaması için damar yatağının %50'den fazlasının tıkanması gereklidir. Bu durumda pulmoner arter basıncı 30 mmHg'nın üzerine çıkar. Kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda bu basınçlar için damar yatağındaki tıkanma oranının %25-30 olması yeterlidir. Bu hastalarda arteriyel CO düşmesi daha şiddetli olur.

Damar yatağının tıkanıklığı %75'e ulaştığında sağ ventrikül 50 mmHg'nın üzerinde sistolik basınç oluşturmak zorundadır. Bunun sonucu pulmoner perfüzyonun korunabilmesi için pulmoner arter basıncı 40 mmHg'nın üzerine çıkar. Sağ ventrikül "afterload"undaki yükselme, sağ ventrikülün miyokard işini ve oksijen tüketimini arttırır. Sağ ventrikül "afterload"undaki artış, hem sağ ventrikül dilatasyonuna ve disfonksiyonuna hem de sol ventrikül "preload"undaki azalmaya neden olmaktadır. Koroner iskemisi bulunan kişilerde sağ ventrikül yetersizliği daha kolay gelişir^[8].

Pulmoner vasküler direncin ve venöz dönüşün artması, sağ ventrikül dilatasyonu, interventriküler septumun sol ventriküle doğru kayması ve kompresyonu sonucu sol ventrikül "preload"unda belirgin azalma meydana gelir. Sonuç olarak kardiyak atım hacminin azalması sistemik hipotansiyona neden olur. Hipotansiyon ile birlikte koroner iskemisi, sağ ventrikül infarktüsü, şok ve ölüm gelişebilir.

KLİNİK TANI

Masif PE'de genellikle ani başlayan ciddi dispne ve senkop tablosu mevcuttur. Siyanoz, takipne, taşikardi, hipotansiyon, pulmoner

odakta ikinci sesin sertleşmesi en sık rastlanan klinik bulgulardır. Bu tabloya juguler venöz dolgunluk ve sağ ventrikül üçüncü ses gibi sağ ventrikül yetersizliği bulguları da eşlik edebilir. Sternumun sol kenarı boyunca triküs-pit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir. Özellikle yukarıda sayılan bulgu ve belirtileri açıklayacak başka patolojinin varlığının gösterilemediği durumlarda masif PE'den şüphelenilmelidir.

LABORATUVAR BULGULARI

Akciğer Grafisi ve Arter Kan Gazları

Akciğer grafisi ve arter kan gazları bulguları nonspesifiktir. Masif PE'de hastalığın şiddeti ile orantılı olarak hipoksemi ve alveoloarteriyel oksijen gradienti artar. Hipotansiyon ve ciddi hipoksemi ile birlikte PA akciğer grafi-sinde inen pulmoner arterin genişlemesi ve parankimal hiperaerasyon görünümü ciddi PE'yi akla getirmelidir.

YBÜ'de yatan bir hastada pulmoner arter basıncındaki ani artış ve kardiyak indeksin hızla azalmasının nedeni masif PE olabilir.

Elektrokardiyografi (EKG) Bulguları

Masif PE'de EKG bulguları sağ ventrikül basınç düzeyi ile ilgilidir. S1Q3T3 paterni, yeni gelişmiş inkomplet sağ dal bloğu ve sağ ventrikül yüklenmesi gibi klasik bulgular kronik kor pulmonale hastalarında da gözlenebilir^[9]. Hastanın daha önce çekilen EKG'sinin normal bulunması, buna karşılık sağ ventrikül yüklenme bulgularının yeni EKG'de ortaya çıkması masif PE tanısı için yeterlidir. Prekordiyal derivasyonlarda gözlenen T negatiflikleri sağ ventrikül disfonksiyon ile korelasyon gösterir^[9].

Serum Troponinleri

Serum troponinleri akut sağ ventrikül yüklenmesi, koroner kan akımında azalma veya hipoksemi nedeniyle miyokardan serbest kalırlar. Akut PE olgularında prognostik faktör olarak kullanılabilirler. Elli altı PE olgusunda yapılan bir çalışmada, serum troponin düzeyi yüksek olan hastalarda EKG'de daha sık oranda sağ dal bloğu, V1-V4 arası derivasyonlarda T negatifliği saptanmıştır^[10]. Bu grupta PE mortalitesi %44 iken, troponin düzeyi normal olanlarda %3 olarak bulunmuştur. Buna karşılık serum kreatinin kinaz (CK) aktivitesi mortalite ile korelasyon göstermemiştir.

Sonuç olarak sirkülan troponin düzeylerindeki artış sağ ventrikül disfonksiyonu ile korelasyon göstermektedir^[11]. Bunların belirgin olarak yükseldiği PE olgularında hipotansiyon ve hastane mortalite insidansı önemli derecede artmaktadır^[10].

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin masif PE'de oluşan büyük ve çok sayıda perfüzyon defekti nedeniyle sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksektir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda PE tanısı için ilk basamakta tercih edilebilir. Stabil olmayan hastalar için portabl sintigrafi cihazları geliştirilmiştir. Masif PE şüphesinde bu yöntem ile nondiagnostik sonuç alındığında spiral bilgisayarlı tomografi (BT) veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.

Ekokardiyografi (EKO)

Transtorasik EKO akut PE olgularında prognoz ve klinik risk belirlenmesinde önemli yararlar sağlar. Bu inceleme ile sağ ventrikül disfonksiyonu (sağ ventrikül dilatasyonu, paradoksal septal duvar hareketleri ve pulmoner hipertansiyon) hızla saptanabilir. İkiyüzdokuz kanıtlanmış PE olgusunda arteryel tansiyonları başlangıçta normal olan hastaların %40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır. Bu grubun %10'unda şok tablosu gelişmiş ve %5'i kaybedilmiştir^[12].

Akut PE nedeniyle kaybedilen hastalarda ana ölüm nedeni sağ ventrikül yetersizliğidir^[13]. Kanıtlanmış PE olgularının %80'inde sağ ventrikül hipokinezi ve dilatasyonu ile ilgili ekokardiyografik bulgular saptanmaktadır^[14]. Orta-ciddi düzeyde sağ ventrikül hipokinezi, persistan pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale ve sağ ventrikül içi mobil trombüs varlığı gibi ekokardiyografik bulgular mortalite ve tekrarlayıcı PE riski ile korelasyon göstermektedir^[15].

Transtorasik EKO hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda PE tanısının kanıtlanmasında, dolayısıyla trombolitik tedavi veya embolektomi endikasyonu konulmasında dakikalar içinde yararlı olan bir yöntemdir. Masif embolizmde tanısız doğruluğu çok yüksektir^[16].

Transözefageal EKO YBÜ'deki PE şüpheli bir hastada başka bir teste gerek olmaksızın birkaç dakika içinde sağ kalpteki mobil trombüsü ve ana pulmoner arterdeki pıhtıyı göste-

rebilir. Bu nedenle özellikle YBÜ'lerde yatan ağır hastalarda (mekanik ventilasyon veya re-süsitasyon altında olsa bile) transtorasik EKO ile sağ ventrikül yüklenme ve/veya yetersizliği bulguları saptandığında, olanak varsa aynı hekim tarafından transözefageal EKO uygulanmalıdır. Bir çalışmada masif PE tanısı kanıtlanmış 130 olgunun 23 (%18)'ünde bu yöntem ile mobil intrakardiyak trombüs saptanmıştır^[17]. Sol pulmoner arter, lobar ve segmenter arterlerdeki pıhtılar gözden kaçabileceğinden bu yöntemin tanısız sensitivitesi %58 civarındadır^[18].

Masif PE olgularında trombolitik tedaviyi takiben tekrarlanan ekokardiyografik incelemeler ile sağ ventrikül duvar hareketlerindeki anormalliklerin giderek düzeldiği izlenebilir^[19]. EKO aynı zamanda aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi masif PE'yi taklit edebilecek olan patolojilerin ayırıcı tanısında da büyük yarar sağlar^[20].

Spiral BT

Spiral BT, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Çeşitli çalışmalarda yöntemin spesifitesi %81-100, sensitivitesi %53-100 arasında bildirilmiştir^[6,21].

Bu yöntem ile ancak santral pulmoner arterler (2-4. dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda spiral BT sensitivitesi belirgin olarak azalmaktadır^[22]. Spiral BT anjiyografisinin normal bulunması izole subsegmental PE'yi ekarte edememektedir.

Santral pulmoner arter dallarının tıkandığı hemodinamik olarak stabil olmayan masif PE olgularında hızla tanı konulmasını sağlar^[23,24]. Radyolojik yorumlamanın klinik tecrübe gerektirmesi ve teknik nedenler sonucu, klinik olarak masif PE düşünülen olgularda spiral BT negatif sonuçlandığında ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.

Spiral BT aynı zamanda PE'ye ait parankimal konsolidasyonları daha belirgin olarak saptama, PTE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri ekarte edebilme, spiral BT venografi yapılarak aynı seansta pelvis ve proksimal derin venlere ait trombüsleri gösterilme avantajına da sahiptir^[25].

İntravasküler Ultrasonografi (USG)

Santral venöz yolla uygulanabilen intravasküler USG ile ilgili olarak yeni teknolojiler geliştirilmektedir^[26,27]. Bu yöntem özellikle proksimal pulmoner arter tıkanmalarından kaynaklanan masif PE tanısı için YBÜ'lerde yararlı olabilir.

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi PE tanısı için altın standart tanı yöntemidir. Özellikle hemodinamisi bozuk olan masif PE şüpheli olgularda tanının hızla ekarte edilmesi veya kanıtlanarak trombolitik tedavi ve embolektomi gibi primer tedavilere karar verilmesinde yararlanılır.

Hastane servislerinde ve YBÜ'de bulunan hastalar genellikle anjiyografi risklerini arttıran komorbid durumlar barındırırlar. Stein ve arkadaşları majör komplikasyon oranının en çok medikal YBÜ'lerdeki hastalarda arttığını bildirmişlerdir^[28]. Örneğin; diyabetik hastalar ve multipl miyelomalı hastalarda anjiyografi sonrası renal yetersizlik gelişme olasılığı daha yüksektir. Pulmoner anjiyografi %1 mortalite ve %0.5 civarında majör komplikasyon (%0.4 solunum yetmezliği, %0.3 renal yetmezlik, %0.2 transfüzyon gerektiren kanama) riskine sahiptir^[28,29].

Hemodinamik İzlem

YBÜ'lerde pulmoner arter basıncında yükselme ve kardiyak indekste düşme gibi ani hemodinamik değişiklikler masif PE için önemli bulgulardır. Bu nedenle pulmoner arter kateterlerinin emboli riski yüksek hastalarda baştan itibaren yerleştirilmiş olması bu izleme olanak sağlar.

TANI ALGORİTMASI

Serviste veya YBÜ'de yatmakta olan hasta da klinik olarak masif PE tablosundan şüphelenildiğinde (ani hipotansiyon veya ciddi arter kan gazı anormalliği) bu tabloya neden olabilecek diğer patolojilerin (aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen ekokardiyografik (olanak varsa transözefageal yolla) inceleme yapılmalıdır^[30,31].

Ekokardiyografik bulguların PE yönünden diagnostik bir test ile desteklenmesi gerekir. Eğer hasta hemodinamik yönden stabil ve ünitede spiral BT veya portabl perfüzyon sintigrafisi çekme olanağı varsa başlangıç incelemesi

olarak bu yöntemlerden biri tercih edilir. Her iki yönteme de sahip klinikler için spiral BT incelemesinin öncelikle yapılması önerilmektedir. Bu incelemenin negatif bulunması halinde perfüzyon sintigrafisi yapılır.

Masif PE şüpheli hastanın kliniği stabil değilse ve destekleyici tedaviye rağmen hemodinamisi düzelmeyorsa hızla spiral BT veya pulmoner anjiyografi çekilmesi önerilmektedir. Spiral BT çekimi için intravenöz kontrast maddeye karşı kontrendikasyon bulunmamalıdır. Bu hastalarda ekokardiyografik değerlendirme öncesi yatak başında kolaylıkla uygulanabilen Doppler USG ile DVT'nin gösterilmesi, PE tanısını güçlendirdiği gibi, başlanan ampirik antikoagülan tedavinin sürdürülmesine de olanak sağlar (Şekil 1). Masif PE'nin kanıtlanması ile birlikte özellikle hemodinamisi bozuk hastalar hızla trombolitik tedavi veya embolektomi yönünden değerlendirilmelidir.

TEDAVİ

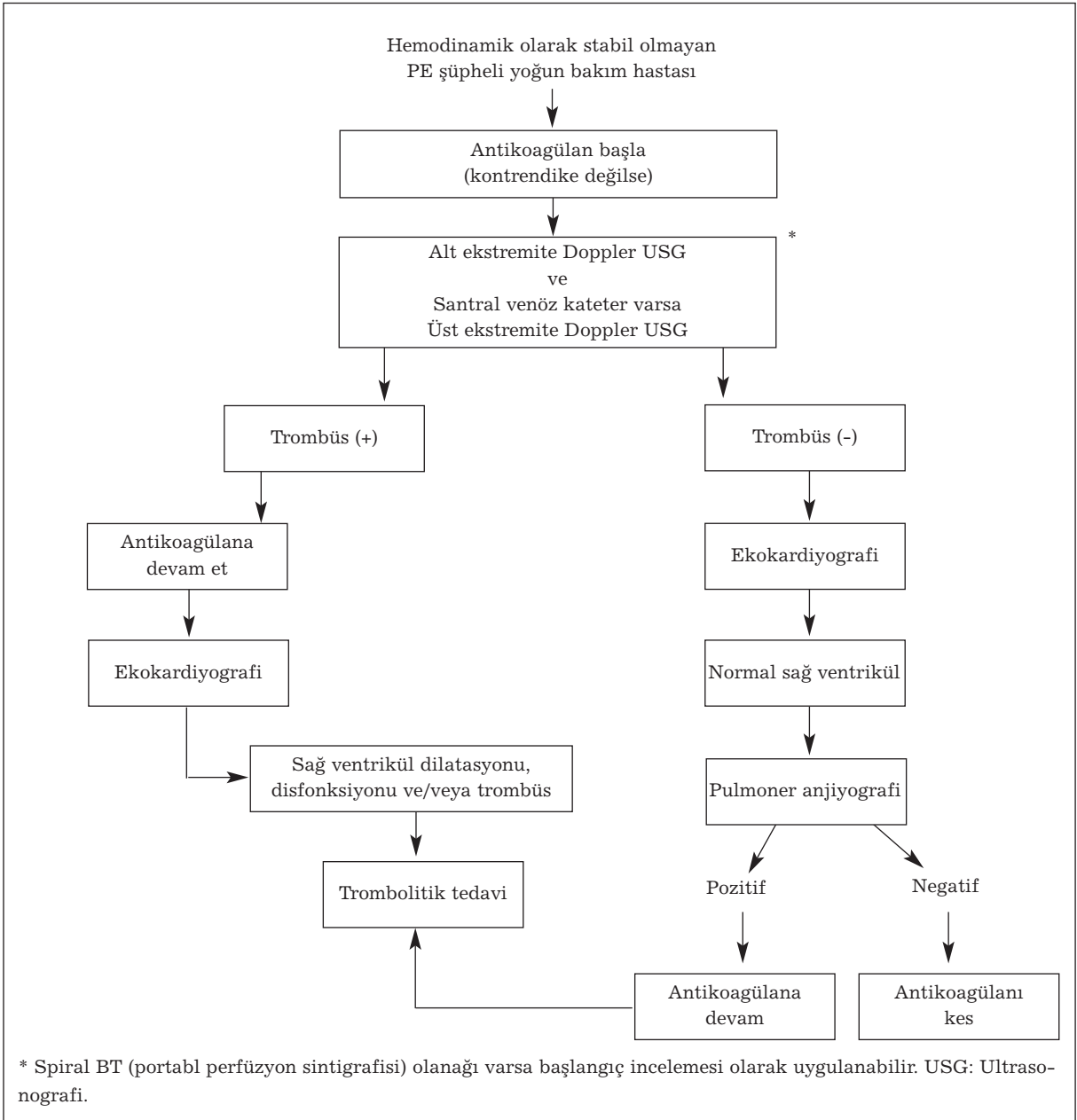
Masif PE'de hastada ciddi hipoksemi ve/veya ani gelişen hipotansiyon mevcuttur. Bu nedenle tedavide ilk efor öncelikle tansiyonun stabil hale getirilmesi, koroner arter kan akımının düzeltilmesi ve sağ ventriküler iskeminin azaltılmasına yönelik olmalıdır. Ciddi hipoksemi nedeniyle hızla yeterli oksijen verilmesi ve gerekirse hasta entübe edilerek gecikmeden mekanik ventilasyon yönünden değerlendirilmelidir. Hemodinamik destekle birlikte sistemik trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi veya pulmoner arteryel kateter embolektomi gibi yöntemlerden biri ile masif pıhtıya yönelik primer tedaviye başlanmalıdır.

Hemodinamik Destek

Sağ ventrikül fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulduğu masif PE olgularında sistemik hipotansiyon nedeniyle intravenöz sıvı tedavisinin tolere edilmesi oldukça zorlaşabilir^[23].

Sağ ventrikül "afterload" artışı, sağ ventrikül yetersizliğini kolaylaştırabilir. Sonuç olarak sıvı tedavisi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Eğer 500-1000 mL izotonik sodyum klorür verilmesini takiben hipotansiyon sürerse, vazodilatör ilaçlar verilmelidir.

Masif PE'de şoktaki olgularda ideal vazodilatör tedaviyi belirleyen randomize klinik çalışmalar mevcut değildir. Bu durumda değişik adrenajik agonistler yararlı olabilir. Norepinef-



Şekil 1. Masif PE şüpheli hemodinamik yönden stabil olmayan hastalarda tanı algoritması^[30].

rin hem alfa adrenerjik reseptörleri hem de beta-1 reseptörleri stimüle ederek sistemik kan basıncı, kardiyak output, pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül basıncında artışa neden olur^[32]. Özellikle şok tablosunun geliştiği masif PE olgularında güçlü inotropik etkisi ile epinefrin oldukça yararlıdır. Vazokonstriktör etkisi norepinefrine benzer. Epinefrinin de güçlü inotropik ve vazokonstriktör etkisi olmasına rağmen şoktaki hastada ilk seçenek olarak norepinefrinin kullanılması önerilmektedir^[7].

Dobutamin sistemik ve vasküler damar yatağında vazodilatasyona neden olarak sağ kalbin dolma basıncını azaltırken, kardiyak kontraktilitenin artmasını sağlar^[33]. Dobutamin ve norepinefrinin birlikte kullanımı için yeterli klinik çalışmalara gereksinim vardır. İzoprotrenol hemodinamisi bozuk ciddi olgularda yeterli değildir.

Trombolitik Tedavi^[34,35]

Trombolitik tedavinin 1970'li yıllarda devreye girmesi ile özellikle masif embolizm teda-

visinde yeni bir dönem başlamıştır. Sağ kalp kateterizasyonu ve ekokardiyografik incelemelerde, trombolitik tedavinin mevcut pıhtıların hızla erimesini sağlayarak pulmoner arter basıncını düşürdüğü, pulmoner perfüzyonu arttırdığı, sağ ventrikül hemodinamiğini düzelttiği ve 24 saat sonunda yapılan V/Q sintigrafilelerinde belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir^[36]. Bununla birlikte, trombolitik tedavinin PE'de mortalite oranını düşürdüğünü gösteren yeterli sayı ve kalitede çalışmaya ilişkin veri henüz mevcut değildir^[19,23,36].

Trombolitik tedavi uygulanan submasif ve masif 249 PE olgusunun mortalite, rekürrens, tekrarlanan tromboliz, cerrahi embolektomi ve kanama komplikasyonu yönünden değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %66.3'ünün hastane dönemini problemsiz tamamladığı, birinci yıl sonunda %92'sinin, üçüncü yıl sonunda da %75'inin yaşadığı saptanmıştır^[37]. Olguların %80'inde trombolitik tedaviyi takiben sağ ventrikül fonksiyonlarının reversibilite göstermesi, trombolitik etkiyi izlemede sağ ventrikül fonksiyonlarındaki düzelmelerin iyi bir parametre olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada trombolitik tedaviyi takiben tıkalı damar oranının > %30 olarak persiste etmesi ve kanser varlığı, uzun dönemde mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

Hipotansiyon ve kalp yetersizliğine neden olan PE olgularında yapılan bir çalışmada streptokinaz ile birlikte uygulanan antikoagülan tedavi ile tek başına uygulanan antikoagülan tedavi randomize edilmiş, çalışmaya 40 olgunun alınması planlanmışken, yalnızca antikoagülan tedavi uygulanan ilk dört hastanın ölmesi üzerine çalışma sekizinci hastadan sonra sonlandırılmıştır^[38]. Ölen üç hastaya yapılan otopside masif PE'ye ek olarak üçünde de koroner arterlerinde belirgin obstrüksiyon görülmeksizin sağ ventriküler miyokard infarktüsü saptanmıştır. Bu sonuçlar trombolitik tedavinin kardiyojenik şok içindeki PE hastalarında progresif sağ kalp yetersizliğinden ölümü önlediği konusundaki bilgileri desteklemektedir. Bu nedenle hipotansiyona neden olan masif PE olgularında kullanılması konusunda fikir birliği oluşmuştur^[39].

Ayrıca, ürokinaz ve heparin, streptokinaz ve heparin, rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rTPA) ve heparin, rTPA ve ürokinaz ile

yapılan çok sayıdaki çalışmada; EKO'da sağ ventrikül fonksiyonları bozulan fakat hemodinamisi stabil hastalarda, ciddi hipoksemi/solunum yetersizliği bulunan olgularda ve EKO ile sağ ventrikülde trombüs saptanan hastalarda trombolitik tedavinin yararlı olduğu bildirilmiştir^[36,40-47]. Masif PE'den yedi gün sonra elde edilen radyolojik ve hemodinamik rezolüsyonun tek başına heparin kullanılan hastalar ile trombolitik + heparin tedavisi verilen hastalar arasında önemli bir fark göstermediği yönündeki veriler de göz önüne alındığında hayatı tehdit eden ve tıbbi tedavi ile stabil hale getirilemeyen hipotansif/ciddi hastalar dışındaki hastalara trombolitik tedavi uygulanması hala tartışmalıdır^[36].

Son yıllarda yapılan ve yalnızca heparin tedavisi ile trombolitik tedaviyi takiben heparin uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmaları inceleyen bir meta-analizde^[48];

1. İlk 24 saat sonunda trombolitik tedavi ile pıhtının rezolüsyonu tek başına heparin tedavisine göre çok daha hızlı olmaktadır. Buna karşılık her iki tedavi yönteminde de beş-yedi gün içinde sintigrafi ile pulmoner perfüzyonda benzer düzeyde düzelme sağlanmaktadır^[49].

2. Trombolitik tedavi şok tablosu içindeki masif PE olgularında mortaliteyi azaltmaktadır (bu görüşü destekleyen çalışma sayısı henüz azdır).

3. Hemodinamik olarak stabil hastalarda trombolitik tedavinin mortalite ve emboli rekürrens riskini azalttığı ispatlanamamıştır.

4. Trombolitik tedavinin küçük periferik embolilerin rezolüsyonunu artırarak, egzersizde alınan hemodinamik cevabı iyileştirdiği gösterilmiştir, fakat uzun vadede semptomatik tromboembolik pulmoner hipertansiyon riskini azaltıp azaltmayacağı henüz bilinmemektedir.

Ayrıca, hemodinamik stabilitenin olmadığı veya ciddi solunum yetersizliği içinde bulunan hastalarda da (önceden kardiyopulmoner hastalık varlığı) embolinin büyüklüğüne bakılmaksızın trombolitik tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir.

Streptokinaz, ürokinaz ve rTPA trombolitik tedavi için kullanılan üç ana ajandır. Trombolitik ajanların uygulama şekilleri ve dozları Tablo 1'de görülmektedir. Son yıllarda özellikle ürokinazın daha yüksek dozda (3.000.000 U/2 saat)

Tablo 1. Trombolitik ajanlar ve önerilen uygulama şekilleri.

Ajan	Plazma yarılanma süresi (dakika)	Yükleme dozu (IV)	İnfüzyon dozu (saatte)	Önerilen tedavi süresi (saat)
Streptokinaz	18-25	250.000 IU 30 dakikada	100.000 IU/saat	PE: 24
Ürokinaz	13-20	4400 IU 10 dakikada	4400 IU/kg/saat	PE: 12
Doku tipi plazminojen aktivatörü (rTPA)	2-6	Gerekmiyor	50 mg/saat	PE: 2

infüzyon uygulamalarının 12-24 saatlik uygulamalarına eşit etki gösterdiği bildirilmiştir^[50]. Trombolitik tedaviye ne kadar erken başlanırsa, etkinliğinin o derece yüksek olduğu bilinmektedir^[51].

Streptokinaz, ürokinaz ve rTPA ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonunda, rTPA ilk iki saat sonunda diğerlerine göre pulmoner arter basıncı ve vasküler direncini çok daha hızlı bir şekilde düşürür. Buna karşılık 24 saat sonundaki hemodinamik parametreler ve 24-48 saat sonra anjiyografiyle, 10 gün sonra perfüzyon sintigrafisiyle saptanan pıhtı rezolüsyon düzeyleri yönünden iki saatlik rTPA uygulaması ile 12-24 saatlik streptokinaz ve ürokinaz uygulamaları arasında fark olmadığı gösterilmiştir^[50,52]. Bu çalışmalarda kanama ve mortallite yönünden de üç ilaç için anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Streptokinaz ve rTPA'nın iki saatlik perfüzyonlarının uygulandığı karşılaştırmalı bir çalışmada, iki saat sonunda pulmoner vasküler direncin rTPA ile daha çabuk düşmesine karşılık her iki grup arasında hemodinamik bir fark bulunamamıştır^[53]. Buna rağmen trombolitik ajan seçiminin, maliyet ve hangi hızda pıhtı eritme ihtiyacı bulunduğuna göre yapılmasını tavsiye edenler de bulunmaktadır. Hipotansiyon ve/veya ciddi hipokseminin bulunduğu masif PE endikasyonu dışındaki endikasyon durumlarında daha ucuz olan ve 24 saatlik periyod içinde verildiğinde diğer ajanlarla eşit düzeyde etki sağlayan streptokinazın uygulanması daha doğru olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğun bulunduğu masif PE olgularında ise olanak varsa iki saatlik rTPA perfüzyonu tercih edilmelidir.

Trombolitik ajanlar venöz yolla sistemik olarak uygulanırlar. İlacın direkt olarak kateter yardımı ile pulmoner arter içine verildiği lokal uygulamaların pıhtının daha fazla oranda erimesini ve düşük doz uygulandığı için daha az kanama riski taşıyacağı konusunu araştıran çalışma sayısı yeterli düzeyde değildir^[45,54-57]. Fakat eldeki veriler lokal uygulamanın sistemik uygulamaya göre belirgin bir avantaj sağlamadığı yönündedir^[58]. Ayrıca, rTPA'nın iki saatlik perfüzyon yerine bolus olarak verildiğinde daha fazla yarar sağlamadığı, yan etkilerin de azalmadığı gösterilmiştir^[59]. Trombolitik tedavinin standart dozlarda kontrendike olduğu masif PE olgularında kateter yolu ile intrapulmoner düşük dozda trombolitik ajanlar kullanılabilir. Bu konuda tartışmalar sürmektedir^[60].

Trombolitik ajan infüzyonu sırasında heparin kullanılmamalıdır. Daha önce başlanmış ise kesilmelidir. Trombolitik tedaviyi takiben hasta standart bir şekilde heparinize edilir. Heparinasyon öncesi aPTT değeri, kontrol değerinin 2.5 katının altında ise heparin başlanmalıdır. Bu değer üzerinde ise iki-dört saatte bir aPTT kontrolü yapılarak beklenir.

Trombolitik tedavide kanama riski, tek başına antikoagülan tedaviye göre belirgin olarak yüksektir. En korkulan komplikasyon, yaklaşık %3 oranında görülen intrakranial kanamadır^[61]. Arteriyel veya venöz ponksiyon sahaları da yüksek kanama riski taşıdığından, trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda bu tür invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır. Bu nedenle trombolitik tedavi kullanılması olası hastalarda özellikle tanı için pulmoner anjiyografi yerine spiral BT veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tercih edilmelidir. Yaşlılarda yapılan

trombolitik tedavi çalışmalarında 75 yaşın üzerindeki hastalarla, altındakiler arasında majör hemorajik komplikasyon yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır^[62].

Masif PE nedeniyle kardiyak arrest gelişen ve trombolitik tedavi başlanan hastalarda uygulanan kardiyopulmoner resüsitasyonun süresinin (> 10 dakika, < 10 dakika) kanama komplikasyonu yönünden anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir^[63].

Kanamamın lokal kompresyonla kontrolü mümkün olmaz. Ciddi kanama oluştuğunda trombolitik ajan infüzyonunun kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olmaktadır. Masif ve sürekli kanamalarda fibrinojen ve faktör VIII içeren kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. İnatçı kanamalarda 10 ünite kriyopresipitat ile birlikte 2 ünite taze dondurulmuş plazma önerilir. Heparinin etkisi protamin sülfat infüzyonu (1 mg protamin sülfat/100 ünite heparin) ile nötralize edilebilir. Heparin 30-60 dakika gibi kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan dolayı, protamin sülfat dozu nötralizasyonun yapılacağı saatte plazmada kalan heparin miktarına göre ayarlanmalıdır.

Cerrahi Embolektomi

Akut PE olgularında ortalama mortalite %15 civarındadır^[2]. Altta kardiyopulmoner ek hastalığı bulunmayan stabil hastalarda 90 günlük mortalite %5'in altında iken, kardiyak arrest geçiren PE olgularında cerrahi girişime rağmen hastane mortalitesi en az %50-60 düzeyindedir^[2,64]. Cerrahi mortalite %20-40 arasındadır^[65]. Perioperatif kardiyak arrest, kardiyopulmoner hastalık varlığı, şok veya kardiyak arrest sonucu ciddi nörolojik hasar, multisistem organ yetersizliği ve sepsis, pulmoner hemoraji ve rekürren PE gibi faktörler operatif mortaliteyi artırır^[65]. Bu heterojen tablo nedeniyle cerrahi embolektominin akut PE tedavisindeki yeri kardiyak cerrahideki tüm ilerlemelere rağmen, trombolitik tedavi ve transvenöz kateter embolektomi gibi alternatif tedavi metotlarının varlığı yüzünden tartışmalıdır.

Pulmoner embolektomi, masif PE olgularında ilk bir saat içerisinde trombolitik tedaviye hemodinamik yönden yanıt alınmadığında veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunduğunda uygulanabilir. Ayrıca, EKO ile sağ atriyum, ventrikül veya patent foramen ovale

içinde mobil trombus veya transit embolilerin saptanması durumunda endikedir^[66]. Bu durumlara akut PE olgularında %10-15 oranında rastlandığı ve mortalitenin %40'tan yüksek olabileceği bildirilmiştir^[67-69].

Pulmoner vasküler yatağın %50'sinden fazlasının tıkanması cerrahi için ana endikasyondur. Obstrüksiyonun derecesi kadar pıhtının lokalizasyonu da önemlidir. Santral pulmoner arterlerdeki büyük emboliler birkaç parça halinde kolaylıkla çıkarılabilirler. Buna karşılık %50'ye kadar obstrüksiyona neden olan multipl embolik tıkanmalarda travmatik manevralar yapılmadan pıhtıların total olarak çıkarılması genellikle mümkün olmaz. Bu durumda cerrahi mortalite ve morbidite artmaktadır.

Pulmoner embolektomi sonrası vena kava inferiora filtre takılması tartışmalıdır. Çoğunlukla heparinin henüz emniyetli bir şekilde başlanmadığı postoperatif erken dönemde, nadir fakat fatal seyirli olabilen rekürren embolizmin önlenmesi için filtre takılması önerilmektedir.

Transvenöz Kateter Embolektomi

Pulmoner arter içi teknikler, masif PE'de trombus yükünü azaltmaya yönelik olarak uygulanmaktadır. Bu yöntem Greenfield ve arkadaşları tarafından hayvan deneylerini takiben ilk kez 1971 yılında iki hastada denenmiştir^[70]. Pulmoner dolaşımdan kateter ile trombusların aspirasyonuna dayanan bu yöntem 1990 yılına kadar 64 hastaya uygulanmış ve işlem sonrası hastaların %72'si hayatta kalmıştır^[71,72].

Değişik kateter teknikleri daha çok hayvan deney çalışmaları ile sunulmaktadır. Uygulamanın yapıldığı total hasta sayısı 2000'li yıllara kadar 100'ün üzerinde değildir^[73]. Anjiyografik iyileşmenin %10-49 olmasına karşılık birçok olguda hemodinamik iyileşme gözlenmemiş veya ölçülememiştir. Mortalite %9-30 arasında bulunmuştur^[73].

Bu nedenlerle transvenöz kateter embolektomi masif PE'de hemodinamik destek ve trombolitik tedaviye rağmen düzelmenin saptanamadığı veya embolektominin kontrendike olduğu ya da embolektomiye ulaşılamayan durumlarda kullanılabilir bir yöntemdir. Trombolitik tedavi mekanik trombektomi yöntemleriyle birlikte kombine olarak uygulanabilmektedir. Masif PE'yi takiben sistemik veya

lokal fibrinolitik tedaviyle birlikte uygulanan mekanik trombektomi sonrası ilk saatlerde, kardiyak output ve PaO₂'de hızlı düzelmeler saptanmıştır^[74,75]. Bu parametrelerin düzelmesinde pıhtı yükünün azaltılması önemli rol oynamaktadır. Bu uygulamalarda ponksiyon yerinde lokal kanama miktarı artmaktadır.

Kateter teknikleri ile başarı sağlanamadığı durumlarda kardiyopulmoner by-pass eşliğinde cerrahi embolektomi uygulanmalıdır.

Vena Kava Inferior Filtresi

Son 20 yıl içinde vena kava inferiora filtre takılma sıklığı giderek artmıştır^[76]. Bunda mortalite ve morbiditesi düşük, daha kolay yerleştirilebilen yeni teknoloji ürünü kalıcı veya geçici filtrelerin rolü önemlidir. Masif PE olgularında embolektomi sırasında vena kava inferiora filtre takılması önerilmektedir^[77]. Risk faktörleri persiste eden, yaygın rezidüel DVT bulunan veya kanama komplikasyonu nedeniyle trombolitik ve/veya antikoagülan tedavi uygulanamayan hastalarda rekürrensi önlemek için endikedir^[78].

Masif PE nedeniyle hemodinamisi bozulan ve çeşitli nedenlerle trombolitik tedavi veya embolektomi uygulanamayan hastalarda antikoagülan tedaviye ek olarak vena kava inferiora filtre takılması önerilmektedir^[79].

Kardiyovasküler rezervi çok düşük olan hastalarda küçük bir emboli atağı bile fatal sonuçlanabilir. Masif PE olmasa bile bu durumdaki hastalarda alt ekstremitelerde DVT varlığı filtre için endikasyon oluşturur^[78]. Fakat henüz bu endikasyon için prospektif, randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Altıncı ACCP antitrombotik tedavi konsensus konferansında yukarıda belirtilen endikasyonlar dışında kronik tromboembolik hipertansiyon ve antikoagülan tedavi altında rekürren PE gelişimi diğer önemli filtre endikasyonları arasında belirtilmiştir^[78].

KAYNAKLAR

- Davidson BL. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in acutely and/or critically ill patients. *Haemostasis* 2000;30(Suppl 2):77-81; discussion 63.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
- Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-80.
- 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.
- Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 1978;73:460-5.
- Tapson VF. Massive pulmonary embolism. The literature review. *UpToDate*-January 2, 2003.
- Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984;5:403-10.
- Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest* 1997;111:537-43.
- Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
- Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6.
- Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
- Tapson VF. Pulmonary embolism--new diagnostic approaches. *N Engl J Med* 1997;336:1449-51.
- Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992;101(Suppl 4):151-62.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
- Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:1230-5.
- Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
- Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: A comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24:429-33.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomised trial assessing right-ventricular

- function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341:507-11.
20. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E (ed). *Heart Diseases*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997:1582-603.
 21. Gray HH, Firoozan S. The pulmonary physician and critical care. 5. Management of pulmonary embolism. *Thorax* 1992;47:825-32.
 22. Blum AG, Delfau F, Grignon B, et al. Spiral-computed tomography versus pulmonary angiography in the diagnosis of massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;74:96.
 23. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report. European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2000;21:1301-36.
 24. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: Diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
 25. Loud PA, Katz DS, Klippenstein DL, Shah RD, Grossman ZD. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: Diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *Am J Roentgenol* 2000;174:61-5.
 26. Tapson VF, Davidson CJ, Gurbel PA, Sheikh KH, Kisslo KB, Stack RS. Rapid and accurate diagnosis of pulmonary emboli in a canine model using intravascular ultrasound imaging. *Chest* 1991;100:1410-3.
 27. Tapson VF, Davidson CJ, Kisslo KB, Stack RS. Rapid visualization of massive pulmonary emboli utilizing intravascular ultrasound. *Chest* 1994; 105:888-90.
 28. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85: 462-8.
 29. The PIOPED investigators: Value of the ventilation/perfusion in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753.
 30. Rocha AT, Tapson VF. Venous thromboembolism in intensive care patients. *Clin Chest Med* 2003; 24:103-22.
 31. Elliot CG. Pulmonary embolism diagnosis in hospitalized and intensive care unit patients. In: Michiels JJ (eds). *Diagnosis and management of pulmonary embolism*. *Seminers in Vascular Medicine* 2001;1: 205-12.
 32. Rosenberg JC, Hussain R, Lenaghan R. Isoproterenol and norepinephrine therapy for pulmonary embolism shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62:144-50.
 33. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1990;18:61-9.
 34. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Thrombolytic therapy in pulmonary embolism. In: Michiels JJ (ed). *Diagnosis and management of pulmonary embolism*. *Seminers in Vascular Medicine* 2001;1:213-20.
 35. Tapson VF. Thrombolytic therapy in venous thromboembolism. The literature review. *UpToDate*-January 2, 2003.
 36. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A national cooperative study. *Circulation* 1973;47(Suppl II):1.
 37. Meneveau N, Ming LP, Seronde MF, et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2003;24:1447-54.
 38. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
 39. Witty LA, Krichman A, Tapson VF. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism: Utilization by practicing pulmonologists. *Arch Intern Med* 1994;154:1601.
 40. Johnson AJ, McCarthy WR. The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusion of streptokinase. *J Clin Invest* 1959; 38:1627.
 41. Urokinase-Streptokinase Embolism Trial: Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606.
 42. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;1:343.
 43. Ly B, Arnesen H, Eie H, et al. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;203:465.
 44. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990;97:528.
 45. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473.
 46. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143.
 47. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. A randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2:293.
 48. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-707.
 49. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82:966.
 50. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: A randomised controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24-30.

51. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184.
52. Meneveau N, Scihiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism: A randomized trial assessing right heart hemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141-8.
53. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-63.
54. Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Lesser BA, et al. Treatment of massive acute pulmonary embolism. The use of low doses of intrapulmonary arterial streptokinase combined with full doses of systemic heparin. *Chest* 1988;93:234-40.
55. The UKEP study: Multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1987;8:2-10.
56. Tapson VF, Gurbel PA, Royster R, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of experimental pulmonary emboli in canine model: A novel thrombolytic agent delivery system. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:668.
57. Tapson VF, Davidson CJ, Bauman R, et al. Rapid thrombolysis of massive pulmonary emboli without systemic fibrinogenolysis: Intra-embolic infusion of thrombolytic therapy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:719.
58. Verstraete MI, Miller GAH, Bounameau H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77:353.
59. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis: An international multicenter randomised trial. *Chest* 1994;106:718-24.
60. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.
61. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111: 1241.
62. Gisselbrecht M, Diehl JL, Meyer G, Collignon MA, Sors H. Clinical presentation and results of thrombolytic therapy in older patients with massive pulmonary embolism: A comparison with non-elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:189-93.
63. Janata K, Holzer M, Kurkciyan I, et al. Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: The place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 2003;57:49-55.
64. Peterson KL. Acute pulmonary thromboembolism: Has it evolution been redefined? *Circulation* 1999;99:1280-3.
65. Aklog L. Emergency surgical pulmonary embolectomy. In: Michiels JJ (eds). *Diagnosis and management of pulmonary embolism. Seminars in Vascular Medicine* 2001;1:235-46.
66. Gore JM. Prevention of severe neurologic events in the thrombolytic era. *Chest* 1992;101(Suppl):124.
67. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: Diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology* 1996;87:169-74.
68. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79:1433-5.
69. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: Diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99:2779-83.
70. Greenfield LJ, Bruce TA, Nichols NB. Transvenous pulmonary embolectomy by catheter device. *Ann Surg* 1971;174:881-6.
71. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, Wakefield TW. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993;18:450-7; discussion 457-8.
72. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991;100:655-8.
73. Meyer G, Koning R, Sors H. Transvenous catheter embolectomy. In: Michiels JJ (eds). *Diagnosis and Management of Pulmonary Embolism. Seminars in Vascular Medicine* 2001;1:247-52.
74. Reekers JA, Baarslag HJ, Koolen MG, Van Delden O, van Beek EJ. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:246-50.
75. Stock KW, Jacob AL, Schnabel KJ, Bongartz G, Steinbrich W. Massive pulmonary embolism: Treatment with thrombus fragmentation and local fibrinolysis with recombinant human-tissue plasminogen activator. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:364-8.
76. Moores LK, Tapson VF. Vena caval filters in pulmonary embolism. In: Michiels JJ (eds). *Diagnosis and management of pulmonary embolism. Seminars in Vascular Medicine* 2001;1:221-7.
77. Stewart JR, Greenfield LJ. Transvenous vena caval filtration and pulmonary embolectomy. *Surg Clin North Am* 1982;62:411-30.
78. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001;119(Suppl 1):176-93.
79. Deshpande KS, Hatem C, Karwa M, Ulrich H, Aldrich TK, Kvetan V. The use of inferior vena cava filter as a treatment modality for massive pulmonary embolism. A case series and review of pathophysiology. *Respir Med* 2002;96:984-9.