

LAPORAN KASUS

Gagal Napas Sebagai Gejala Awal Emboli Paru

Defri Aryu Dinata,¹ Nurita Dian,² Hori Hariyanto,³ Oloan Tampubolon³

¹Rumah Sakit Umum Daerah Kota Tangerang

²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

³Rumah Sakit Siloam Lippo Village

Abstrak

Insidensi emboli paru (PE) sangat tinggi namun penegakan diagnosisnya sangat sulit dikarenakan gejala yang timbul pada setiap pasien sangat bervariasi. Terdapat tiga gambaran klinis PE, yaitu infark paru, dispnea akut yang tidak dapat dijelaskan, dan kor pulmonal akut. Pada kasus ini pasien mengalami dispnea akut yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Pemeriksaan berupa foto thorak, elektrokardiografi dan ekokardiografi tidak menunjukkan abnormalitas. Kecurigaan PE muncul ketika pasien mengalami syok refrakter selama tiga hari perawatan. Dilakukan CT-angiografi dan pasien terbukti mengalami trombus pada arteri pulmonal kiri. Selanjutnya pasien menjalani *percutaneous intraarterial thrombotic* (PIAT) dengan rtPA. Terapi trombolisis ini gagal menghancurkan trombus, dikarenakan massa trombus yang besar dan terfiksir. Selanjutnya pasien direncanakan menjalani operasi pembedahan embolektomi, namun operator bedah thorax kardiovaskular tidak mampu melakukan operasi pembedahan jenis ini. Pasien akhirnya meninggal pada hari kesebelas perawatan. Oleh karena itu diagnosis dan pengobatan yang cepat sangat penting untuk menyelamatkan hidup pasien. Sehingga rumah sakit harus secara preemtif membentuk protokol diagnostik dan terapeutik untuk pasien dengan PE.

Kata kunci: Emboli paru, kor pulmonal, tromboemboli paru, trombolisis

Respiratory Failure As An Early Symptom Of Pulmonary Embolism: A Case Report

Abstract

The incidence of pulmonary embolism (PE) is very high but the diagnosis is very difficult because the symptoms that arise in each patient vary greatly. There are three clinical features of PE, namely pulmonary infarction, unexplained acute dyspnea, and acute cor pulmonale. In this case the patient has unexplained acute dyspnea. Examination of chest radiographs, electrocardiography and echocardiography showed no abnormalities. Suspicion of PE occurs when the patient has refractory shock for three days of treatment. CT-angiography was performed and the patient was shown to have thrombosis in the left pulmonary artery. Furthermore, the patient underwent percutaneous intraarterial thrombolytic (PIAT) with rtPA. This thrombolysis therapy fails to destroy the thrombus, due to the large and fixed thrombus mass. Furthermore, patients are planned to undergo surgery for embolectomy, but the surgeon of the cardiovascular thoracic is unable to do this surgery. The patient finally died on the eleventh day of treatment. Therefore, diagnosis and rapid treatment are very important to save the lives of patients. So the hospital must be preemptive in establishing diagnostic and therapeutic protocols for patients with PE.

Key words: Cor pulmonale, pulmonary embolism, pulmonary thromboembolism, thrombolysis

Korespondensi: Defri Ayu Dinata, dr., SpAn. Rumah Sakit Umum Daerah Kota Tangerang. Komplek Pondok Pucung Indah 2 blok 9A no 9 Bintaro Sektor 9 Tangerang. Email ro.inmemory@gmail.com

Pendahuluan

Insidensi emboli paru (PE) sangat tinggi namun penegakkan diagnosisnya sangat sulit dikarenakan gejala yang timbul pada setiap pasien sangat bervariasi. Tromboemboli vena baik emboli paru maupun trombosis vena dalam (DVT) menyebabkan lebih dari 250.000 kasus mengalami perawatan dan sekitar 50.000 kasus kematian per tahun di Amerika Serikat.¹ Sebagian besar kematian pada pasien yang mengalami syok terjadi dalam satu jam pertama setelah presentasi.² Oleh karena itu, tindakan terapeutik cepat sangat penting untuk menyelamatkan hidup pasien.

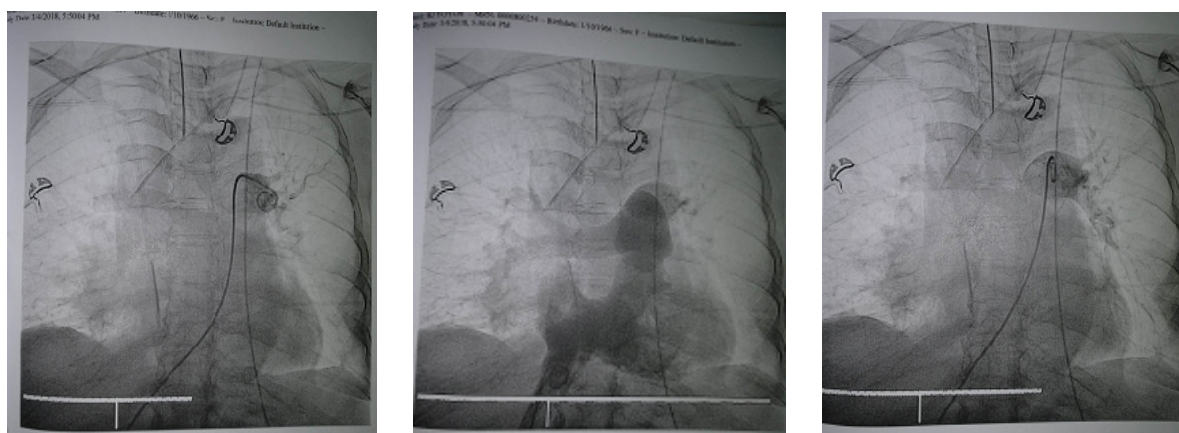
Pada kasus ini pasien mengalami gagal napas dan refrakter syok yang awalnya tidak dicurigai sebagai emboli paru. Sehingga kami akan menjelaskan patofisiologi, pertimbangan diagnostik dan pilihan terapi yang diberikan.

Laporan Kasus

Wanita 51 tahun datang ke Unit Gawat Darurat dengan keluhan sesak napas sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan dirasakan semakin memburat satu hari setelahnya. Keluhan disertai dengan batuk dan keringat dingin namun tidak disertai panas badan. Keluhan berupa nyeri dada, pingsan, kelemahan anggota gerak dan nyeri kepala tidak ada. Pasien sebelumnya menjalani rawat inap dengan diagnosa penyakit

jantung, darah tinggi dan peningkatan kadar kolesterol. Riwayat penyakit stroke, asma, kebiasaan merokok dan batuk lama tidak ada. Pada pemeriksaan fisik ditemukan pasien sadar penuh dengan tekanan darah 168/90 mmHg, denyut jantung 149x/menit, laju napas 38x/menit, saturasi oksigen 89–90% dengan udara bebas. Jugular venous pressure (JVP) meningkat dengan bunyi jantung normal. Pemeriksaan thorax ditemukan ronki dikedua lapang paru.

Berdasarkan pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin 14,6 g/dL, hematokrit 44,9%, leukosit 12.180 / μ L, dan trombosit 182.000 / μ L. *Prothrombine time* (PT) 13,3 detik, *activated partial thromboplastin time* (aPTT) 80,2 detik dan D-dimer 14,02 μ g/mL. Gula darah sewaktu 215 mg/dL, ureum 48 mg/dL dan kreatinin 0,86 mg/dL. Natrium 137 mmol/L, kalium 4,5 mmol/L dan Calsium 1,2 mmol/L. Analisa gas darah (AGD) pH 7,37, pCO₂ 35,4 mmHg, pO₂ 73 mmHg, HCO₃⁻ 20,3 mmol/L, tCO₂ 21,4 mmol/L, BE -4,2, dan SpO₂ 94,9%. Pemeriksaan enzim jantung CK-MB 24,4 U/L dan troponin T 20,6 pg/mL. Pemeriksaan radiologi thorax ditemukan kardiomegali awal bendungan paru dengan *cardiothoracic ratio* (CTR) $\pm$ 50% dan kemungkinan pneumonia. Echocardiografi didapatkan global normokinetik, katup baik, right ventrikel (RV) dan left ventrikel (LV) tidak dilatasi dengan *ejection fraction* (EF) 60%. Gambaran eletrokardiografi (EKG) sinus takikardi dengan denyut jantung 148x/



Gambar 1 Computed Tomografi (CT) Angiografi menunjukkan tidak adanya aliran darah/perfusi ke paru kiri

Sumber: Dokumentasi pribadi

menit dan VES 4–18x/menit. Pasien didiagnosa dengan NSTEMI, *acute lung oedem* (ALO) dan kemungkinan pneumonia.

Pasien dilakukan pemasangan endotrakeal tube (ETT) dan disambungkan ventilasi mekanis dengan mode *pressure control* (PC), volume tidal 6 mL/kgBB dan tekanan plateau <30 cmH₂O. AGD setelah pemasangan ventilasi mekanis pH 7,36, pCO₂ 26,4 mmHg, pO₂ 113 mmHg, HCO₃ 15,2 mmol/L, tCO₂ 16 mmol/L, BE –10, dan SpO₂ 98%. Kultur dan resistensi darah, sputum dan urine langsung dilakukan.

Hari kedua dan ketiga perawatan terjadi syok berulang yang masih belum diketahui penyebabnya. Syok yang disebabkan hipovolemia diatasi dengan pemberian cairan terkontrol dan monitoring hemodinamik menggunakan *arterial line*. Pemeriksaan ekokardiografi dalam batas normal dan kemungkinan sepsis telah disingkirkan. Hemodinamik ditopang dengan pemberian norepinefrin dan dobutamin. Pada EKG terlihat gambaran *atrial fibrillation rapid ventricular respond* (AF RVR) dan diterapi dengan amiodarone. *Unfractionated heparine* (UFH) kami berikan bolus 2500 U dan diulang 2500 U hingga aPTT meningkat dua kali dari batas normal selanjutnya titrasi 50 U/jam.

Akibat syok yang belum diketahui penyebabnya, pasien dicurigai kemungkinan emboli paru yang dibuktikan dengan dilakukannya pemeriksaan *Computed Tomografi Angiografi* (CTA). Pada CTA ditemukan trombus di arteri pulmonal kiri, selanjutnya pasien menjalani trombektomi segera dengan perkutaneus intraarterial trombolitik (PIAT) menggunakan *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) titrasi 1 mg/jam selama 2 jam selanjutnya 0,5 mg/jam selama 4 jam. Namun tindakan ini gagal diakibatkan masa trombus yang besar dan keras. Selanjutnya pasien dikonsulkan ke bedah thorak kardiovaskular untuk operasi pembedahan embolektomi. Namun sayangnya, bedah thorak kardiovaskular tidak dapat melakukan prosedur tersebut. Prosedur PIAT dengan rtPA dilakukan kembali namun tidak menunjukkan hasil yang memuaskan. Pasien dinyatakan meninggal dunia pada hari ke-11 perawatan di ICU akibat syok persisten yang tidak mampu diatasi dengan topangan hemodinamik.

Pembahasan

Emboli paru (PE) adalah kegawatdaruratan medis yang serius. Namun demikian, PE sulit untuk didiagnosis.¹ Tanda dan gejala PE terjadi secara tiba-tiba. Dispnea, takipnea, nyeri dada, batuk, dan hemoptisis merupakan gejala umum yang sering terjadi sedangkan pada kasus yang lebih parah, gejalanya bisa berupa sianosis, sinkop, dan ketidakstabilan sirkulasi, dan kadang-kadang edema perifer dapat terjadi. Kematian mendadak dapat terjadi pada kasus-kasus yang paling parah.³

Gambaran klinis PE bervariasi dan sebagian besar pasien yang menderita emboli paru akut hadir dengan satu dari tiga sindrom klinis yang berbeda. Sindrom klinis ini adalah infark paru, dispnea akut yang tidak dapat dijelaskan, dan *cor pulmonale* akut. Sindrom infark paru biasanya terjadi dengan emboli submasif yang sepenuhnya menyumbat cabang distal sirkulasi paru. Pasien dengan kondisi ini mengalami nyeri dada pleuritik, hemoptisis, rales, dan temuan abnormal pada rontgen dada. Pola dispnea yang akut dan tidak dapat dijelaskan mungkin juga merupakan hasil dari emboli paru submasif tanpa infark paru. Hasil rontgen dada dan elektrokardiogram (EKG) biasanya normal, tetapi saturasi oksigen menurun. Pola ketiga, sindrom *cor pulmonale* akut, disebabkan oleh obstruksi total 60–75% sirkulasi paru. Pasien dengan pola ini mengalami syok, sinkop, atau kematian mendadak. Sinkop terjadi pada sekitar 10% pasien dengan emboli paru akut dan umumnya dianggap berasal dari emboli paru akut dengan hemodinamik tidak stabil.^{4,5}

Pada kasus ini, pasien datang dengan keluhan sesak napas dan tidak ada kelainan pada pemeriksaan foto thorak, EKG dan ekokardiografi. Sesak napas yang terjadi pasien ini tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Pada tiga hari perawatan pertama pasien kami terapi sesuai dengan terapi *non-ST elevasi miocard infark* (Non-STEMI) dan pneumonia. Namun tidak ada perbaikan klinis yang berarti, sesak napas semakin parah dan syok berulang yang tidak mampu diatasi dengan topangan hemodinamik. Baru pada hari keempat perawatan, pasien kami pikirkan kemungkinan PE yang dibuktikan

dengan pemeriksaan CT–angiografi.

Manifestasi utama pada pasien ini adalah kegagalan ventrikel kanan (RV) dan hipoksia. Patofisiologinya adalah kelebihan tekanan RV terkait interaksi akibat obstruksi vaskular pulmonal mekanik.⁶ Gagal jantung akibat PE diinduksi oleh kombinasi peningkatan stres dinding dan iskemia jantung, yang menurunkan fungsi RV dan menurunkan *output* ventrikel kiri (LV).⁷ Dengan meningkatnya beban dan tekanan dinding RV, fungsi sistolik RV menjadi depresi dan curah jantung mulai berkurang. *Preload* LV juga terganggu oleh penurunan distensibilitas LV sebagai konsekuensi dari pergeseran kiri septum interventrikular dan restrain perikardial, keduanya terkait dengan tingkat dilatasi RV.^{8,9} Penurunan lebih lanjut *preload* LV pada akhirnya akan menyebabkan hipotensi sistemik. Penurunan tekanan arteri rata–rata terkait dengan peningkatan tekanan akhir–diastolik RV mengganggu perfusi subendokard dan suplai oksigen.¹⁰ Meningkatnya kebutuhan oksigen yang berhubungan dengan tekanan dinding yang tinggi ditambah dengan suplai oksigen yang menurun akan menyebabkan iskemia, yang dianggap sebagai penyebab kegagalan RV.

Gagal napas pada pasien ini disebabkan oleh abnormalitas pertukaran oksigen dan sangat terkait dengan ukuran dan karakteristik emboli, luasnya oklusi, status kardiopulmoner yang mendasari, dan lamanya waktu sejak terjadinya embolisasi.⁷ Hipoksia dikaitkan dengan peningkatan alveolar *dead space*, *right to the left shunting*, *ventilation–perfusion mismatch*, dan rendahnya kadar oksigen di vena.^{7,11,12} Selain itu, curah jantung yang rendah menghasilkan tingkat oksigen vena campuran yang rendah.¹² Kemungkinan ukuran emboli pada pasien ini besar sehingga menyebabkan oklusi yang luas dan waktu terjadi embolisasi sudah lama.

Penegakan diagnosis pada pasien ini adalah dengan *Computed tomography* (CT) angiografi. Selain dapat memberikan visualisasi tromboemboli paru sampai pada tingkat segmental, CTA juga dapat memvisualisasikan pembesaran RV sebagai indikator disfungsi RV.¹³ Pemeriksaan dengan ekokardiografi transthorasik dapat memperlihatkan hipertensi pulmonal akut dan disfungsi RV.¹¹ Sedangkan

pada ekokardiografi terdapat tanda “*S₁Q₃T₃ sign*” yaitu gelombang S yang menonjol pada lead I, gelombang Q dan T terbalik pada lead III III). “*S₁Q₃T₃ sign*” merupakan tanda kor pulmonal akut yang mencerminkan tekanan dan volume berlebih pada ventrikel kanan akibat hipertensi pulmonal dan mencerminkan juga ketegangan dari dinding RV.¹⁴ Temuan elektrokardiogram (EKG) ada pada 15–25% pasien yang akhirnya didiagnosis dengan emboli paru (PE).

Strategi ventilasi mekanis pada pasien ini adalah dengan mempertahankan volume tidal 6 mL/kgBB dan tekanan plateau <30 mmH₂O untuk menghindari efek hemodinamik yang merugikan. Secara khusus, tekanan intrathoraksik positif yang diinduksi oleh ventilasi mekanis dapat mengurangi aliran balik vena dan memperburuk kegagalan RV pada pasien dengan syok.¹¹

Syok akibat hipovolemia telah dapat kami singkirkan dengan pemberian cairan intravena 500 mL namun tidak mengalami perbaikan sehingga kami berikan topangan hemodinamik berupa norepinephrine dan dobutamine. Norepinefrin dapat memperbaiki fungsi RV melalui efek inotropik positif, dapat juga meningkatkan perfusi koroner RV dan meningkatkan tekanan darah sistemik.¹¹ Dobutamine dapat meningkatkan curah jantung dan meningkatkan transportasi oksigen dan oksigenasi jaringan.¹⁹ Studi eksperimental menunjukkan bahwa pemberian volume yang agresif dapat memperburuk fungsi RV yang menyebabkan mekanisme *overstretch* sehingga mendorong mekanisme refleks yang menekan kontraktilitas.¹⁸

Antikoagulan memainkan peran penting dalam manajemen pasien dengan PE. Kebutuhan antikoagulasi segera pada pasien dengan PE didasarkan pada studi yang dilakukan pada tahun 1960 dan menunjukkan manfaat dari *unfractionated* heparin (UFH) dibandingkan dengan tidak ada pengobatan.²⁰ Kemanjuran UFH dikaitkan dengan penurunan propagasi gumpalan dan pencegahan PE berulang. Risiko PE berulang tertinggi pada tahap awal, selama waktu itu sangat penting untuk cepat mencapai tingkat terapi antikoagulasi.²¹ Jika UFH intravena diberikan, dosis disesuaikan dengan berat badan 80 U/kg sebagai injeksi bolus diikuti oleh infus titrasi 18 U/kg/jam untuk mencapai dan mempertahankan

pemanjangan aPTT (1,5–2,5 kali kontrol).^{11,16,17} APTT harus diukur 4 sampai 6 jam setelah injeksi bolus dan kemudian 3 jam setelah setiap penyesuaian dosis atau sekali sehari ketika target dosis terapeutik telah tercapai.²²

Untuk mengatasi thrombus di arteri pulmonal utama kami melakukan perkutaneus intra-arterial trombolitik (PIAT) menggunakan *pigtail*. Prosedurnya adalah trombolisis yang diarahkan oleh kateter atau trombolisis farmakomekanikal.²³ Agen trombolitik yang kami gunakan adalah *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) dimana pasien tidak memiliki kontraindikasi absolut pada agen ini. Pengobatan trombolitik pada PE berguna untuk mengembalikan perfusi pulmonal lebih cepat daripada antikoagulasi dengan UFH saja.^{24,25} Namun harus diperhatikan kontraindikasi absolut dalam pemberian agent trombolitik (rtPA) untuk trombolisis adalah perdarahan aktif, stroke iskemik dalam 2 bulan, dan riwayat stroke hemoragik. Kontraindikasi relatif termasuk operasi besar dalam 10 hari, beberapa trauma dalam 2 minggu, bedah saraf atau operasi ophthalmologic dalam 1 bulan, dan kondisi serupa.¹⁵

Operasi pembedahan embolektomi pulmonal secara teknis merupakan operasi yang relatif sederhana.²⁶ Setelah transfer cepat ke ruang operasi dan induksi anestesi dan median sternotomi, *bypass cardiopulmonary normothermic* dilakukan. *Aortic cross-clamping* dan *cardioplegic cardiac arrest* tidak dilakukan.²⁷ Trombolisis preoperatif meningkatkan risiko perdarahan, tetapi bukan kontraindikasi absolut untuk pembedahan embolektomi.²⁸ Namun sayangnya operasi ini tidak dilakukan dikarenakan tidak adanya dukungan oleh ahli bedah.

Simpulan

PE adalah gangguan yang mengancam jiwa yang dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi. Sebagian besar kematian pada pasien dengan syok terjadi dalam beberapa jam pertama setelah presentasi. Diagnosis dan pengobatan yang cepat sangat penting untuk menyelamatkan hidup pasien. Rumah sakit yang memiliki unit perawatan intensif harus secara preemtif membentuk protokol diagnostik dan terapeutik dan melatih

manajemen multidisiplin untuk pasien dengan PE.

Daftar Pustaka

1. Wolfe TR, Allen TL. Syncope as an emergency department presentation of pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 1998;16:27–31. doi: 10.1016/S0736-4679(97)00228-X.
2. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995; 108:978–81.
3. Goldhaber S. Pulmonary thromboembolism. Dalam *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-16. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, penyunting. New York: NY: McGraw-Hill; 2005. hlm.1561–5.
4. Koutkia P, Wachtel TJ. Pulmonary embolism presenting as syncope: case report and review of the literature. *Heart Lung*. 1999;28:342–7.
5. Varon J, Fromm RE. Syncope: the forgotten sign of pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 1998;16:117–8. doi: 10.1016/S0736-4679(98)00061-4.
6. Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg*. 2003;97:341–54.
7. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877–905.
8. Jardin F, Dubourg O, Gueret P, Delorme G, Bourdarias JP. Quantitative twodimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:1201–6.
9. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1988;78:761–8.
10. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation*.

- 1981;63:87–95.
11. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, dkk. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–69.
 12. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation–perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1:365–76.
 13. Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparison of indirect CT venography versus venous sonography in ICU patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:457–62.
 14. Chan TC, Vilke GM, Pollack M, Brady WJ. Electrocardiographic manifestations: pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 2001;21(3):263–70.
 15. Meyer G. Massive acute pulmonary embolism. Dalam: Jeremias A, Brown D, penyunting. *Cardiac Intensive Care*. Philadelphia: Saunders; 2010. hlm. 398–404
 16. Guidelines for the Diagnosis. Treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). *Circ J*. 2011;75:1258–81.
 17. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, dkk. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788–830.
 18. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999;27:540–4.
 19. Jardin F, Genevray B, Brun–Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med*. 1985;13:1009–12.
 20. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1:1309–12.
 21. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1997;157:2562–8.
 22. Meyer G, Vieillard–Baron A, Planquette B. Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016; 6:19.
 23. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, Nakazawa K, Abe Y, Komada Y, dkk. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:589–95.
 24. Dalla–Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, dkk. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:520–6.
 25. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, dkk. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right–ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507–11.
 26. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:785–91.
 27. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, dkk. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1018–23.
 28. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105:1416–9.