

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

วรรณพร โรจนภิญญา พ.บ.*, นักรังสีวิทยา พงศ์บางลี พ.บ.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน (Acute pulmonary embolism, Acute PE) เป็นสาเหตุการตายที่พบบ่อยเป็นอันดับ 3 ของสาเหตุการตายจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด จึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตเพื่อให้สามารถรักษาอย่างทันท่วงทีและการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน และภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ รวมถึงปัจจัยที่เป็นสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2559 – 31 ธันวาคม 2563

ผลการศึกษา : พบว่า มีผู้ป่วย PE จำนวน 140 คน ร้อยละ 15 เป็น Massive PE โดยมีโรคประจำตัวร่วมด้วยร้อยละ 40 การหายใจล้มเหลวร้อยละ 28 นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยมีลิ่มเลือดอุดตันในปอดเรื้อรังร้อยละ 5 และความดันในหลอดเลือดปอดสูง ร้อยละ 7 สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 เดือนภายหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน โดย Multivariate analysis พบว่าปัจจัยหลักที่มีผลต่อการเสียชีวิต คือ การที่มีภาวะหายใจล้มเหลว ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตเท่ากับ 7.58 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 7.58, 95%CI = 2.27-25.29, P-value= 0.001)

สรุปและข้อเสนอแนะ : ภาวะหายใจล้มเหลว ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน จึงควรมีการเฝ้าระวัง ป้องกัน และให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างทันท่วงที

คำสำคัญ : โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน การเสียชีวิต การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

Corresponding Author: Wannaphorn Rotchanapanya E-mail: wannaphorn.rot@cpird.in.th

Received: 22 June 2024

Revised: 27 August 2024

Accepted: 28 August 2024

FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM IN CHIANGRAI PRACHANUKROH HOSPITAL

Wannaphorn Rotchanapanya M.D.*, Natnicha Pongbangli M.D.*

ABSTRACT

BACKGROUND: Acute pulmonary embolism (Acute PE) has been demonstrated to be the third most common cause of death from cardiovascular diseases. This study aimed to identify factors associated with the mortality of patients diagnosed with PE, resulting in urgent treatment and decreased risk of mortality in these patients.

OBJECTIVE: To study factors associated with mortality in acute pulmonary embolism. Identify comorbidities of hypercoagulable state and causes of acute pulmonary embolism.

METHODS: Retrospective study of patients diagnosed with acute pulmonary embolism who were admitted to the medical department at Chiangrai Prachanukroh Hospital from 1st January 2016 to 31st December 2020.

RESULTS: 140 patients met the inclusion criteria. Massive PE represented 15% of all patients. Cancer was found in 40% of the patients. Acute respiratory failure was shown at 28% of the patients. There were 5% and 7% of the patients who developed chronic pulmonary embolism and pulmonary hypertension accordingly. Factors associated with mortality at 1 month after diagnosis were calculated by multivariate analysis and illustrated that acute respiratory failure could significantly increase the risk of mortality with OR = 7.58, 95%CI = 2.27-25.29, P-value= 0.001.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: Acute respiratory failure increased the risk of death in acute pulmonary embolism patients. One should promptly be aware of this condition, prevent and immediately give patients treatment as soon as possible.

KEYWORDS: Acute pulmonary embolism, mortality, hypercoagulable state

*Department of Medicine, Chiangrai Prachanukroh Hospital

Corresponding Author: Wannaphorn Rotchanapanya E-mail: wannaphorn.rot@cpird.in.th

Received: 22 June 2024

Revised: 27 August 2024

Accepted: 28 August 2024

ความเป็นมา

โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน (Acute pulmonary embolism, Acute PE) เป็นภาวะที่ควรได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างทันท่วงที ภาวะนี้พบได้ในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยอาการเหนื่อย มีออกซิเจนในเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ร่วมกับโรคต่าง ๆ ได้แก่ โรคมะเร็ง โรคที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ หรือผู้ป่วยติดเชื้อ ผู้ป่วยที่มีโรคปอด ผู้ป่วยโรคหัวใจ ผู้ป่วยหลังจากการผ่าตัด ผู้ป่วยหลังคลอด เป็นต้น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน เป็นภาวะที่พบว่า เป็นสาเหตุการตายที่พบบ่อยเป็นอันดับ 3 ของสาเหตุการตายจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด รองลงมาจากภาวะหลอดเลือดในสมอง (stroke) และภาวะหัวใจขาดเลือด¹ โรคนี้เป็นภาวะฉุกเฉินที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการไอ เหนื่อย เจ็บหน้าอก หรือเป็นลม²⁻³ ซึ่งสามารถแยกได้ยากจากโรคอื่น การได้รับการวินิจฉัยอย่างทันท่วงทีมีความสำคัญเนื่องจากเป็นภาวะฉุกเฉิน จากการศึกษาของ Goldhaber SZ และคณะ พบว่า ผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน มีอัตราการเสียชีวิตสูง ร้อยละ 17.00 ที่ 3 เดือนในประเทศทางยุโรปและสหรัฐอเมริกา⁴ การค้นหาสาเหตุสำหรับภาวะ PE เป็นเรื่องสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40-50 ปี ซึ่งพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมร่วมด้วย ในกรณีที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน โดยไม่ได้มีปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน หรือมีประวัติครอบครัวของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน อาจพิจารณาถึง ภาวะขาดโปรตีนที่ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ antithrombin, protein C, protein S deficiency รวมถึง antiphospholipid syndrome⁵ อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมนี้ยังเป็นปัจจัยหนึ่งร่วมกับปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันง่ายร่วมด้วย⁶ ได้แก่ การผ่าตัดโรคประจำตัว โรคมะเร็ง ฮอร์โมน การตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด ความอ้วน อายุที่มากขึ้น และประวัติการมีลิ่มเลือดอุดตันที่ขา⁷ นอกจากนี้ภาวะ PE อาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบตามมาในภายหลัง ได้แก่ การเกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง

ปอดเรื้อรัง⁸⁻⁹ ซึ่งกระทบกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวโดยการศึกษาก่อนหน้านี้ Puengpapat S และคณะ ในประเทศไทยพบว่า มีอัตราการเกิดหลอดเลือดอุดตันในปอดชนิดเรื้อรังตามหลังภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ร้อยละ 5¹⁰ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ซึ่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน เพื่อให้การรักษาได้อย่างทันท่วงที และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ ยังมีจุดมุ่งหมายเพื่อทราบข้อมูลปัจจัยที่พบร่วมกับโรคนี้ เพื่อเป็นข้อมูลของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์เฉพาะ เพื่อศึกษาภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ และปัจจัยที่เป็นเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน

นิยามศัพท์

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน คือ ภาวะที่มีการอุดตันหลอดเลือดดำ Pulmonary artery อย่างเฉียบพลัน ส่วนใหญ่เกิดจากลิ่มเลือดจากหลอดเลือดดำส่วนปลาย¹¹

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันชนิดรุนแรง (Massive PE) คือ ภาวะที่มีการอุดตันหลอดเลือดดำ และทำให้มีอาการของระบบไหลเวียนเลือดไม่คงที่ ความดันตก มีอันตรายถึงชีวิตได้¹²

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง (CTEPH) คือ ภาวะที่มีความดันหลอดเลือดปอดสูงเกิดตามหลังลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงที่ปอด⁸

การเสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน หมายถึง ผู้ป่วยเสียชีวิตจากระบบไหลเวียนเลือดไม่คงที่ ความดันตก มีอันตรายถึงชีวิต

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort study

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2559 – 31 ธันวาคม 2563 โดยค้นหารายชื่อผู้ป่วยจากงานเวชระเบียน ตามการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน จากที่ระบุใน ICD-10 รหัส I26

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และเข้ารับการรักษาในแผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2559 – 31 ธันวาคม 2563 (เก็บข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี) โดยค้นหารายชื่อผู้ป่วยจากงานเวชระเบียน

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในแผนกอื่นเนื่องจากต้องการผลการรักษาในแผนกอายุรกรรมเป็นหลัก ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ข้อมูลไม่ครบถ้วน หลังจากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต และปัจจัยที่เป็นเหตุของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้จัดเก็บข้อมูล (Case Record Form) ประกอบไปด้วย ชนิดของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ปัจจัยที่เป็นเหตุ ยาที่ได้รับผลการรักษา การเสียชีวิตและสาเหตุของการเสียชีวิต โดยข้อมูลบันทึกเป็นหมายเลข ไม่ระบุตัวตนของผู้ป่วยในเอกสารบันทึกข้อมูล และนำมาใช้เพื่อการวิจัยเท่านั้น

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่าง โดยวิธี Estimated sample sizes for a two-sample proportions test และ Pearson's chi-squared test โดยกำหนดค่า $\alpha = 0.05$, power = 0.80, delta = 0.15 $p_1 = 0.050$ $p_2 = 0.200$ $N_2/N_1 = 5.00$ ได้ขนาดตัวอย่าง $N = 300$ ($N_1 = 50$ $N_2 = 250$)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ descriptive statistics, chi-squared test, odds ratio (OR) and logistic regression, multivariable logistic regression analysis โดยข้อมูลกลุ่ม Categorical data รายงานเป็นตัวเลขและร้อยละ ข้อมูลต่อเนื่อง Continuous variables รายงานโดย mean $\pm$ S.D. ในกรณีการกระจายข้อมูลปกติ, median and interquartile range ในกรณีการกระจายข้อมูลเบ้ การเปรียบเทียบ Categorical variables ใช้ Fisher's exact test ส่วนการเปรียบเทียบ Continuous variables ใช้ the Mann-Whitney U-test และ ใช้ Univariate logistic regression analysis ในการหาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 เดือน หลังจากได้รับการวินิจฉัย Multivariate logistic regression ใช้ในการ adjust for potential Confounders ค่า P-value น้อยกว่า 0.05 แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ การคำนวณทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ผ่านการรับรองการทำวิจัยด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากศูนย์วิจัย โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ รหัสโครงการ EC CRH 041/64 In

ผลการศึกษา

การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากบันทึกการรักษาพยาบาลทั้งหมด 285 คน พบว่า มีผู้ป่วยที่เข้าไม่ได้กับการศึกษา 145 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน 34 คน ผู้ป่วยแผนกอื่น 41 คน มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเรื้อรัง 23 คน ไม่มีผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดในปอด 18 คน เป็นประวัติเดิมในอดีต 14 คน ข้อมูลสูญหาย 11 คน ข้อมูลซ้ำ 2 คน ไม่ได้ให้การรักษารักษา 2 คน เนื่องจากมีข้อห้ามในการได้ยาเนื่องจากมีเส้นเลือดอุดตันที่สมองขนาดใหญ่ และเลือดออกทางเดินปัสสาวะ ได้ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 140 คน

ผลการศึกษาพบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยพบว่า ร้อยละ 15.00 เป็นผู้ป่วย Massive Pulmonary embolism ร้อยละ 60.00 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 59 ปี ร้อยละ 96.00 มีอาการเหนื่อย ร้อยละ 16.00 มีอาการเจ็บหน้าอก ร้อยละ 13.00 มีภาวะหมดสติ และร้อยละ 11.00 มีภาวะช็อค ค่าเฉลี่ยของ O₂ saturation เท่ากับร้อยละ 90.00 มีหลอดเลือดดำที่ขาอุดตันร่วมด้วยประมาณร้อยละ 25.00 การประเมิน PE score พบค่าเฉลี่ย Wells score = 4.74¹³, Revised Geneva score = 6.51 เป็นกลุ่มความเสี่ยงปานกลางต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน¹⁴ และ Simplified PESI score = 1 ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด¹⁵ (ตารางที่ 1)

นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งร่วมด้วย ร้อยละ 40.00 (56 คน) มีค่าเฉลี่ย Khorana score = 2.07 จัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงค่อนข้างสูงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ผลชิ้นเนื้อที่พบบ่อยมากที่สุด คือ adenocarcinoma พบได้ร้อยละ 57.00 ของผู้ป่วยจำนวน 21 คน โดยเป็นผลจากการตรวจชิ้นเนื้อ ตำแหน่งของมะเร็งที่พบร่วม คือ มะเร็งปอด ร้อยละ 39.00 มะเร็งท่อน้ำดี ร้อยละ 18.00 มะเร็งตับอ่อน ร้อยละ 9.00 มะเร็งลำไส้ ร้อยละ 7.00 มะเร็งตับ ร้อยละ 5.00 นอกจากนี้ยังพบ มะเร็งแพร่กระจายไม่ทราบตำแหน่งเริ่มต้น ร้อยละ 7.00 นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วย Massive PE มีผู้ป่วยมะเร็งเพียง 2 ราย คือ มะเร็งท่อน้ำดี และมะเร็งปากมดลูก และพบว่า

เป็นผู้ป่วยที่ติดเตียงหรือนอนโรงพยาบาลร้อยละ 29.00 โดยมี Caprini score = 5 ซึ่งมีความเสี่ยงปานกลางต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย Low molecular weight heparin (LMWH) และ warfarin ส่วนผู้ป่วย Massive PE ในการศึกษานี้ได้รับการรักษาด้วย thrombolysis ร้อยละ 76.00 โดยได้รับ SK ร้อยละ 75.00 และ rt-PA ร้อยละ 25.00 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยเท่ากับ 6 วัน เกิดการกลับเป็นซ้ำ (recurrent) ร้อยละ 5.70 เป็นผู้ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 28.00 มีผลต่อเนื่องเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเรื้อรังร้อยละ 5.00 และเป็นผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตเล็ดลอดสูง ร้อยละ 7.00 (ตารางที่ 2)

มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีผลตรวจภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ โดยพบผู้ป่วยมี Protein C, Protein S และ Antithrombin III ต่ำร้อยละ 7.10, ร้อยละ 4.30 และ ร้อยละ 15.70 ตามลำดับ และพบผู้ป่วยที่มี Lupus anticoagulant เป็นบวก ร้อยละ 2.10, anti Beta2glycoprotein I IgG เป็นบวกร้อยละ 1.40 แต่อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่มีผลการตรวจเพียงครั้งเดียว ไม่ได้มีผลตรวจซ้ำเพื่อยืนยันผลที่ผิดปกติ

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ เสียชีวิตและรอดชีวิต พบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตที่ 1 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน 35 คน คิดเป็นร้อยละ 25.00 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันรายใหม่ทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างในเรื่อง Massive Pulmonary embolism, O₂ saturation, Simplified PESI score, Malignancy, Caprini score และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristics	N= 140
Gender	
Female, n (%)	84 (60.00%)
Age (mean $\pm$ S.D.)	58.94 $\pm$ 16.78
Weight (median, IQR)	55 (IQR 49-66)
Clinical presentation	
Dyspnea	96 (68.57%)
Chest pain	23 (16.43%)
Syncope	18 (12.86%)
Shock	16 (11.43%)
Hemoptysis	1 (0.71%)
Type of Pulmonary embolism	
Massive, n (%)	21 (15.00%)
O2 saturation (%) (median, IQR)	90 (IQR 86-96)
PE Score	
Wells (mean $\pm$ S.D.)	4.74 $\pm$ 2.07
Revised Geneva (mean $\pm$ S.D.)	6.51 $\pm$ 2.42
Simplified PESI (median, IQR)	1 (IQR 1-2)
Deep vein thrombosis, n (%)	35 (25.55%)
Femoral vein	10 (28.57% of DVT)
Femoral vein and Popliteal vein	15 (42.86% of DVT)
Femoral vein and Iliac vein	3 (8.57% of DVT)
Femoral vein Iliac vein and Popliteal vein	1 (2.86% of DVT)
Popliteal vein	5 (14.29% of DVT)
Axillary vein and subclavian vein	1 (2.86% of DVT)
Underlying diseases	
Hypertension	36 (25.71%)
COPD	4 (2.86%)
Old pulmonary tuberculosis	6 (4.29%)
Cardiovascular disease	5 (3.57%)
Dilated cardiomyopathy	4 (2.86%)
Laboratory investigation	
D-dimer, mg/L FEU (median, IQR)	1.8 (IQR 1.41-3.2)
High sensitivity troponin I, pg/mL (median, IQR)	65 (IQR 28.1-477)

PESI: Pulmonary embolism severity index, DVT: Deep vein thrombosis

สาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันที่ 1 เดือน และ 1 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัย พบว่า ในช่วงแรกของการเสียชีวิต ผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ร้อยละ 45.83 รองลงมาเสียชีวิตจากโรคมะเร็งที่พบร่วมกัน ร้อยละ 37.50 แต่หากติดตามต่อไปที่ 1 ปี พบว่า ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือด

อุดตันในปอดเฉียบพลันลดลง แต่เสียชีวิตจากภาวะมะเร็งที่พบร่วมกันเพิ่มมากขึ้นถึง ร้อยละ 50.00 นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยบางส่วนเสียชีวิตจากการเกิดเลือดออกผิดปกติจากการให้ยาในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ร้อยละ 12.50 ที่ระยะเวลา 1 เดือน และร้อยละ 8.63 เมื่อติดตามต่อไป 1 ปี (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่รอดชีวิตและเสียชีวิตที่ 1 เดือนหลังจากวินิจฉัย ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน

Characteristics	All cases (N= 140)	Alive*(n=79)	Death* (n=35)	P-value
Gender				
Female, n (%)	84 (60.00%)	47 (59.49%)	24 (68.57%)	0.407
Age (mean $\pm$ S.D.)	58.94 $\pm$ 16.78	57.58 $\pm$ 17.35	57.23 $\pm$ 18.48	0.922
Weight (median, IQR)	55 (IQR 49-66)	55 (IQR 50-69)	51 (IQR 51-70)	0.3884
Clinical presentation				
Dyspnea	96 (68.57%)	55 (69.62%)	28 (80.00%)	0.361
Chest pain	23 (16.43%)	14 (17.72%)	6 (17.14%)	1.000
Syncope	18 (12.86%)	10 (12.66%)	5 (14.29%)	0.773
Shock	16 (11.43%)	7 (8.86%)	8 (22.86%)	0.068
Hemoptysis	1 (0.71%)	1 (1.27%)	0 (0.00%)	1.000
Type of PE				
Massive PE, n (%)	21 (15.00%)	10 (12.66%)	11 (31.43%)	0.034
O2 saturation (%) (median, IQR)	90 (IQR 86-96)	88 (90.5-96)	85 (86-93)	0.036
PE Score				
Wells (mean $\pm$ S.D.)	4.74 $\pm$ 2.07	4.42 $\pm$ 0.22	4.76 $\pm$ 0.34	0.397
Revised Geneva (mean $\pm$ S.D.)	6.51 $\pm$ 2.42	6.32 $\pm$ 0.27	6.37 $\pm$ 0.42	0.912
Simplified PESI (median, IQR)	1 (IQR 1-2)	1 (IQR 1-2)	2 (IQR 1-2)	0.004
Deep vein thrombosis	35 (25.55%)	21 (26.92%)	6 (17.65%)	0.344
Underlying diseases				
Hypertension	36 (25.71%)	18 (22.78%)	12 (34.29%)	0.250
COPD	4 (2.86)	3 (3.80%)	0 (0.00%)	0.552
Old pulmonary tuberculosis	6 (4.29%)	5 (6.33%)	1 (2.86%)	0.665
Cardiovascular disease	5 (3.57%)	3 (3.80%)	1 (2.86%)	1.000
Dilated cardiomyopathy	4 (2.86)	4 (5.06%)	0 (0.00%)	0.310
Malignancy	56 (40.00%)	20 (25.32%)	16 (45.71%)	0.048
Khorana score (mean $\pm$ S.D.)	2.07 $\pm$ 0.89	1.94 $\pm$ 0.18	2.19 $\pm$ 0.25	0.426
Hormone				
Oral contraceptive pills	8 (5.71%)	4 (5.06%)	3 (8.57%)	0.674
Pregnancy and postpartum	2 (1.42%)			
Immobilization	41 (29.29%)	22 (27.85%)	9 (25.71%)	1.000
Caprini score (median, IQR)	5 (IQR 5-7)	5 (IQR 4-6)	8 (IQR 6-9)	0.007
Treatment				
Thrombolytic	16 (11.43%)	9 (11.39%)	6 (17.14%)	0.388
Unfractionated heparin	15 (10.71%)	7 (8.86%)	6 (17.14%)	0.214
Low molecular weight heparin	122 (87.14%)	69 (87.34%)	28 (80.00%)	0.393
Warfarin	69 (49.29%)	52 (65.82%)	8 (22.86%)	0.000
Dabigatran	4 (2.86)	2 (2.53%)	1 (2.86%)	1.000
Complication				
Respiratory failure	39 (27.86%)	15 (18.99%)	20 (57.14%)	0.000
Shock	16 (11.43%)	7 (8.86%)	8 (22.86%)	0.068
Length of hospital stay, days (median, IQR)	6 (IQR 4-10)	6 (IQR 4-11)	4 (IQR 3-9)	0.025
Result of treatment				
Recurrent VTE	8 (5.71%)	5 (6.33%)	1 (2.86%)	0.400
Turn to CTEPH	7 (5%)	7 (8.86%)	0 (0.00%)	0.098
Turn to pulmonary hypertension	10 (7.14%)	7 (8.86%)	1 (2.86%)	0.431
Laboratory investigation				
D-dimer, mg/L FEU (median, IQR)	1.8 (IQR 1.41-3.2)	1.8 (IQR 1.1-3.3)	2.27 (IQR 1.6-3.03)	0.841
High sensitivity troponin I, pg/mL (median, IQR)	65 (IQR 28.1-477)	61.1 (IQR 35-104)	166 (IQR 26.05-652.5)	0.626

*Only available patient data at 1 month, PE: Pulmonary embolism, PESI: Pulmonary embolism severity index, CTEPH: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, VTE: Venous thromboembolism

เมื่อนำปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก อาการแสดง ความรุนแรงของลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเฉียบพลัน ระดับออกซิเจนในเลือด ระดับคะแนน PE scores การมีหลอดเลือดดำอุดตันที่ขา โรคประจำตัว โรคประจำตัว โรคประจำตัว การใช้ฮอร์โมน การไม่ได้ขยับตัว การรักษาที่ได้รับ การใส่ท่อช่วยหายใจ ภาวะช็อค ระยะเวลานอนโรงพยาบาล การกลับเป็นซ้ำ การมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องมาใช้วิธีการทางสถิติ Univariate analysis เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัย

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันแล้ว พบว่า มีปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต ได้แก่ Massive Pulmonary embolism ภาวะช็อค ภาวะออกซิเจนปลายนิ้วน้อยกว่าหรือเท่ากับ 88% PESI score มากกว่า 2 และการหายใจล้มเหลว ดังตารางที่ 4 และเมื่อนำปัจจัยทั้งหมดมาควบคุมโดยวิธีการทางสถิติ Multivariate analysis แล้วพบว่าปัจจัยหลักที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย คือการที่ผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลว ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงถึง 7.58 เท่า 95% CI 2.27-25.29, P-value = 0.001 (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 สาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันที่ 1 เดือน และ 1 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัย

Causes of death	Percentage of patients	
	Death at 1 month	Death at 1 year
Pulmonary embolism	45.83	22.41
Bleeding	12.50	8.63
Cancer	37.50	50.00
Infection	4.17	13.79
Heart failure	0	5.17

ตารางที่ 4 Univariable and Multivariable analysis of risk factors associated mortality at 1 month after diagnosis of pulmonary embolism

Risk factors	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	Odd ratio	95% CI	P-value	Odd ratio	95% CI	P-value
Massive PE	3.16	1.19-8.38	0.021	1.79	0.27-12.08	0.547
Shock	3.05	1.01-9.22	0.048	0.87	0.08-9.08	0.904
O2 saturation $\leq$ 88%	2.45	1.05-5.72	0.038	0.641	0.18-2.33	0.499
PESI score class II up	2.73	1.21-6.19	0.016	1.64	0.52-5.16	0.398
Respiratory failure	5.69	2.37-13.64	<0.001	7.58	2.27-25.29	0.001

PE: Pulmonary embolism, PESI: Pulmonary embolism severity index

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษานี้สรุปได้ว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันคือการที่ผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลว เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงถึง 7.58 เท่า และผู้ป่วยบางส่วนมีภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ โดยพบว่า มีโรคประจำตัวร่วมด้วย ร้อยละ 40.00

จากการศึกษานี้พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน 35 คน คิดเป็นร้อยละ 25.00 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยทั้งหมด และ 1 ใน 4 มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกร่วม การศึกษาของ Puengpapat S และคณะ พ.ศ. 2561 ในประเทศไทยพบว่า มีอัตราการเกิดหลอดเลือดอุดตันในปอดชนิดเรื้อรังตามหลังภาวะนี้ได้

ร้อยละ 5.00¹⁰ การศึกษานี้ได้ผลเช่นเดียวกัน คือ พบผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเรื้อรัง ร้อยละ 5.00 และมีความดันในหลอดเลือดปอดสูง ประมาณ ร้อยละ 7.00 จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีเหตุปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ได้แก่ ผู้ป่วยมีภาวะมะเร็งร่วมด้วย ร้อยละ 40.00 มีค่าเฉลี่ย Khorana score = 2.07 เป็นกลุ่มความเสี่ยงค่อนข้างสูงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน¹⁶ จากการศึกษาของ Lee AY และคณะ พ.ศ. 2546 พบว่า มะเร็งที่มีการแพร่กระจายและรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งได้สูง¹⁷ นอกจากนี้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ขยับตัวประมาณ ร้อยละ 29.00 มี Caprini score = 5 เป็นกลุ่มความเสี่ยงปานกลางต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ได้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Grant PJ และคณะ ในปี พ.ศ. 2559 ที่ศึกษาในผู้ป่วยอายุรกรรม โดยไม่มีปัจจัยจากการผ่าตัดเข้ามาเกี่ยวข้อง เกิดการอุดตันหลอดเลือดดำร้อยละ 1.05¹⁸ นอกจากนี้ พบปัจจัยเกี่ยวกับ Hormone ร้อยละ 10.00 มีผู้ป่วยบางส่วนที่มีผลตรวจภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ โดยพบผู้ป่วยมี Protein C, Protein S และ Antithrombin III ต่ำ มี Lupus anticoagulant เป็นบวก และ Beta2glycoprotein I IgG เป็นบวก แต่อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่มีผลการตรวจเพียงครั้งเดียว ไม่ได้มีผลตรวจซ้ำเพื่อยืนยันผลที่ผิดปกติ จึงไม่สามารถแปลผลได้ อย่างไรก็ตามหากตรวจซ้ำพบว่ามีความผิดปกติจริง อาจแสดงถึงการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันซ้ำหลังหยุดการรักษา และมีผลต่อระยะเวลาการทานยาที่นานขึ้นได้ ในขณะเดียวกัน เมื่อศึกษาถึงสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมากกว่า ร้อยละ 50.00 มีสาเหตุการเสียชีวิตจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ โรคประจำตัวมะเร็ง และการเกิดเลือดออก ดังนั้นแพทย์จึงควรเฝ้าระวัง ป้องกัน และรักษาโรคร่วมของผู้ป่วยด้วยเช่นกัน

จากการวิเคราะห์ Multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 เดือน หลังการได้รับการวินิจฉัย คือ การที่ผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลว ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงถึง 7.58 เท่า เป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาของ Ergon B ในปี พ.ศ. 2559 ที่ศึกษาผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง การใส่ท่อช่วยหายใจเพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิต 30.10 เท่า¹⁹ แต่ในการศึกษาดังกล่าวเป็นผู้ป่วยหนักทั้งหมดจึงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่า ดังนั้น แพทย์จึงควรเร่งวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน ตั้งแต่แรกที่มาโรงพยาบาล เพื่อจะได้รีบให้การรักษาและลดอัตราการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้

จากผลการศึกษาพบว่า ประชากรในการศึกษาไม่ถึงจำนวนที่คำนวณขนาดตัวอย่างไว้ เนื่องจากผู้ป่วยที่นำมาทบทวนทั้งหมด 285 คน มีผู้ป่วยที่เข้าไม่ได้กับการศึกษา 145 คน ทำให้ได้ข้อมูลน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ ดังที่กล่าวไปข้างต้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลในอดีตซึ่งไม่ได้เป็น electronic file มีข้อมูลบางส่วนถูกทำลาย จึงไม่สามารถย้อนดูข้อมูลผู้ป่วยได้ทั้งหมด ดังนั้นข้อมูลที่ได้นี้ สามารถเป็นประโยชน์ด้านการศึกษานำร่องเพื่อนำไปสู่การศึกษาในอนาคตที่มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นต่อไป

มีผู้ป่วยบางส่วนเสียชีวิตจากการเกิดเลือดออกผิดปกติหลังจากที่ได้รับในการรักษา โดยมีผู้ป่วยหนึ่งรายเลือดออกในสมองหลังจากได้ยา thrombolysis ผู้ป่วยหนึ่งรายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin และเลือดออกในตำแหน่งมะเร็งลำไส้ ผู้ป่วยหนึ่งรายมีเลือดออกในช่องท้องตั้งแต่ต้นก่อนการรักษา และผู้ป่วยหนึ่งรายเลือดออกทางเดินอาหาร ขณะได้รับยา warfarin โดยระดับ INR อยู่ในพิสัยการรักษา

กล่าวโดยสรุปจากการศึกษาพบว่า แพทย์ควรตระหนักและสืบค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง มีอาการเหนื่อย ไม่ทราบสาเหตุ และปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน คือ การที่ผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลว จึงควรรีบให้การเฝ้าระวัง ป้องกัน และรักษาภาวะหายใจล้มเหลวในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้มีข้อมูลสูญหายและไม่สามารถนำมาเก็บข้อมูลได้ จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด กับจำนวนรวมของผู้ป่วยที่รอดชีวิตและเสียชีวิตไม่ตรงกัน เนื่องจากไม่ทราบข้อมูลผู้ป่วยบางส่วนที่ส่งตัวกลับไปรักษาต่อยัง รพ ชุมชน ภายในระยะเวลา 1 เดือน นอกจากนั้นการเก็บข้อมูลทำเฉพาะในแผนกอายุรกรรม ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งและโรคทางอายุรกรรม จึงอาจทำให้สาเหตุที่เกิดจากการไม่ได้ขยับตัว immobilization การผ่าตัด พบน้อยกว่าที่เกิดจริง การศึกษานี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยแผนกอื่น เนื่องจากข้อจำกัดในการรักษา เช่น ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาได้เนื่องจากการผ่าตัด ดังนั้นหากทำการศึกษาเพิ่มเติมควรรวบรวมผู้ป่วยจากแผนกศัลยกรรม กระดูกและข้อ นรีเวชกรรม เข้ามาร่วมด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดสันหลัง เข้า ข้อสะโพก และนอกจากนี้การส่งตรวจการแข็งตัวของเลือดผิดปกติแต่กำเนิดยังส่งน้อยในผู้ป่วย จึงเป็นข้อจำกัดในการศึกษาในเรื่องปัจจัยทางพันธุกรรม อาจจะพิจารณาทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในการศึกษาการแข็งตัวของเลือดผิดปกติทางพันธุกรรมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย เพื่อจะได้เป็นข้อมูลการศึกษาต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับความอนุเคราะห์จากผู้อำนวยการ หัวหน้าภาควิชาอายุรกรรม หน่วยงานจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลเชียงรายฯ ที่ได้อนุญาตให้ดำเนินการเก็บข้อมูล และทำการศึกษาวินิจฉัยในโรงพยาบาล เพื่อเกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลันต่อไป

REFERENCES

1. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary embolism. Med Clin North Am. 2019;103(3):549-64.
2. Kline JA. Diagnosis and exclusion of pulmonary embolism. Thromb Res. 2018;163:207-20.
3. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. N Engl J Med. 2016;375(16):1524-31.
4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9.
5. Hotoleanu C. Genetic risk factors in venous thromboembolism. Adv Exp Med Biol. 2017;906:253-72.
6. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 Pt 1):1369-73.

7. 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 (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647.
8. Winter MP, Scherthaner GH, Lang IM. Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(8):1531-40.
9. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *Bmj*. 2020;370:m2177.
10. Puengpapat S, Pirompanich P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Thammasat University Hospital. *Lung India*. 2018;35(5):373-8.
11. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute pulmonary embolism: a review. *JAMA*. 2022;328(13):1336-45.
12. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-82.
13. Kline JA. Diagnosis and exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2018;163:207-20.
14. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165-71.
15. Venugopal K, Vupputuri A. Pulmonary Embolism Management Strategies 2014. In: Chopra HK, Ramakrishnan S, Pancholia M, Venugopal K, Vupputuri A. *Cardiological society of India cardiology update 2014*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical; 2015. p. 823-9.
16. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277.
17. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.
18. Grant PJ, Greene MT, Chopra V, Bernstein SJ, Hofer TP, Flanders SA. Assessing the Caprini score for risk assessment of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *The American journal of medicine*. 2016;129(5):528-35.
19. Ergun B, Ergun R, Çalışkan T, Aydın K, Tokur ME, Savran Y, et al. Mortality related risk factors in high-risk pulmonary embolism in the ICU. *Canadian respiratory journal*. 2016;2016(1):2432808.