ผลงานวิชาการฉบับเต็ม (full paper)

เรื่อง

ประโยชน์ของลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูงในหลอดเลือดแดงปอดจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสีในการช่วยวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน

โดย

แพทย์หญิงณัฏฐพร กัลยาณวุฒิ

ตำแหน่งนายแพทย์ชำนาญการ (ด้านเวชกรรม) ตำแหน่งเลขที่ 47305
กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนนทบุรี
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

โรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน (Acute central pulmonary embolism) เป็นโรคที่พบได้บ่อย มีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตค่อนข้างสูง การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโดยการใช้สารทึบรังสี (Computed tomography pulmonary angiography; CTPA) เป็นการตรวจวินิจฉัยโรคนี้แบบเฉพาะเจาะจง (Gold standard) แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถทำการตรวจโดยใช้สารทึบรังสี (contrast media) ได้ การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในรูปแบบการตรวจวินิจฉัย (Diagnostic test) โดยศึกษาเวชระเบียนและภาพการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือของลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) ในหลอดเลือดแดงปอดจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี (Unenhanced multidirector CT) ในการช่วยวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันเทียบกับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโดยการใช้สารทึบรังสี (Computed tomography pulmonary angiography; CTPA) ซึ่งเป็นการตรวจเฉพาะเจาะจง ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาแบบทบทวนย้อนหลังในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการสงสัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน (Acute central pulmonary embolism) และได้รับการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด (Computed tomography pulmonary angiography) ของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม 2564 – 30 มิถุนายน 2565 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มผู้ป่วยที่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด (Acute central pulmonary embolism confirmed by CTPA) และมีภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกก่อนฉีดสารทึบรังสีซึ่งเป็นกลุ่มทดลอง และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด เป็นกลุ่มควบคุม การทดลองนี้ศึกษาเกี่ยวกับลักษณะที่สามารถพบได้จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี ได้แก่ ลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot) ในหลอดเลือดแดงปอด, การเพิ่มขนาดหลอดเลือดแดงปอด (Pulmonary trunk diameter) และการพบปื้นขาวในเนื้อปอดส่วนปลายจากการขาดเลือด (Peripheral wedge-shaped opacity) ซึ่งจากการวิจัยครั้งนี้พบว่าการมี Hyperdense clot sign ในหลอดเลือดแดงปอดมีความน่าเชื่อถือสูงเมื่อเทียบกับ CTPA ซึ่งเป็นวิธีการตามมาตรฐาน (Gold standard) โดยมีค่าความแม่นยำ (Accuracy) เท่ากับ 0.648 (95%CI: 0.525-0.758) มีความจำเพาะ (Specificity) เท่ากับ 100% (95%CI: 90.3%-100%) และมีความไว (Sensitivity) เท่ากับ 28.6% (95%CI: 14.6%-46.3%) ผลการทดลองครั้งนี้ยังแสดงว่าการพบ Hyperdense clot sign จาก Unenhanced multidirector CT มีความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคจริง (Positive predictive values) เท่ากับ 100% และความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรค (Negative predictive values) เท่ากับ 59.0% (95%CI: 53.9%-64.0%) จึงสรุปได้ว่า ลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot

sign) ในหลอดเลือดแดงปอดจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี (Unenhanced multidirector CT) นั้นมีความน่าเชื่อถือสูงในการช่วยวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดเทียบกับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโดยการใช้สารทึบรังสี (Computed tomography pulmonary angiography; CTPA) ซึ่งมีประโยชน์ในกรณีที่ต้องการวินิจฉัย และรักษาที่เร่งด่วน โดยไม่รอผลการตรวจค่าระดับการทำงานของไต หรือภายใต้เงื่อนไขและข้อจำกัดต่างๆ เช่น ผู้ป่วยมีประวัติแพ้สารทึบรังสี ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม เป็นต้น อย่างไรก็ตาม Hyperdense clot sign มีข้อจำกัดเนื่องจาก sensitivity ค่อนข้างน้อย ดังนั้นการไม่พบ Hyperdense clot sign ใน Unenhanced multidirector CT ไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยไม่มีโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน (Acute central pulmonary embolism) การวินิจฉัยยังคงต้องขึ้นอยู่กับอาการและการตรวจประเมินตามมาตรฐานต่อไป

คำสำคัญ: โรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน ลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูงในหลอดเลือดแดงปอด การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโดยการใช้สารทึบรังสี

Abstract

Acute pulmonary embolism (APE) is a common cardiovascular condition with considerable high morbidity and mortality. Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) is the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism (PE). However, contrast media is contraindicated in some patients. The purpose of retrospective descriptive study was to determine the diagnostic accuracy of hyperdense clot sign in central pulmonary artery on unenhanced multidetector CT (MDCT) for diagnosis of acute pulmonary embolism using CTPA as the gold standard. The records of patients with clinically suspected acute pulmonary embolism and underwent computed tomography pulmonary angiography between January 2021 and June 2022 were retrospectively reviewed. Patients were divided into two groups as patients with documented acute central pulmonary embolism and patients without documented acute central pulmonary embolism as a control group. hyperdense clot sign in central pulmonary artery, main PA dilatation, and peripheral wedge-shaped opacity on unenhanced multidetector CT were evaluated. This study reported presence of hyperdense clot sign in the main pulmonary vessels was the key for diagnosis of acute central pulmonary embolism. This sign had accuracy of 0.648 (95%CI:0.525-0.758), specificity of 100% (95%CI: 90.3-100.0%) and sensitivity of 28.6% (95%CI: 14.6-46.3), positive predictive value (PPV) of 100%, and negative predictive value of 59.0% (95%CI:53.9%-64.0%) indicating hyperdense clot sign was reliable for detecting acute central pulmonary embolism. The conclusion, hyperdense clot sign on unenhanced multidetector CT is reliable for detecting acute central pulmonary embolism as compared with CTPA. This sign is an alternative finding for the diagnosis of acute central pulmonary embolism when CTPA is not available. The finding is useful in patient with renal problem or history of severe contrast allergy. However, this hyperdense clot sign has limitation due to low sensitivity therefore no visualization of hyperdense clot sign on unenhanced MDCT in patient with clinically suspected acute pulmonary embolism could not excluded acute pulmonary embolism disease so clinically correlation and further investigation is necessary.

Keywords: Hyperdense clot sign, Acute central pulmonary embolism, Unenhanced multidetector CT, Computed tomography pulmonary angiography

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดปอดแบบเฉียบพลัน (Acute pulmonary embolism) เป็นโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบบ่อยเป็นอันดับที่สามรองจากภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน และโรคหลอดเลือดสมอง ส่งผลให้มีผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณแสนประชากรต่อปี และมีอุบัติการณ์การเกิดโรค 122 รายต่อแสนประชากร ในประเทศสหรัฐอเมริกา (1,2) ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในแต่ละปี อุบัติการณ์ของโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดปอดเฉียบพลันในประเทศไทยยังไม่ชัดเจน ด้วยเครื่องมือในการวินิจฉัยและความรู้ในปัจจุบัน ทำให้การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดปอดเฉียบพลันในประเทศไทยพบบ่อยมากขึ้นเมื่อเทียบกับอดีต (3)

การวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดปอดเฉียบพลันอาศัยการซักประวัติและอาการทางคลินิกร่วมกับการประเมินความน่าจะเป็นของโรคด้วยค่าคะแนนต่างๆ ได้แก่ Well’s criteria, Geneva score เพื่อช่วยคัดกรองผู้ป่วยเบื้องต้น ก่อนที่จะส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและส่งตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยด้วย computed tomographic pulmonary angiography (CTPA) หรือ ventilator perfusion scan ต่อไป (4)

มีรายงานว่าพบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดปอดสูงกว่า 3 เท่าจากการชันสูตรพลิกศพ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดยไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว (5). โรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน (Acute central pulmonary embolism) อาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิตอย่างรุนแรง ซึ่งต้องการการรักษาที่ทันท่วงที การรอผลเลือดระดับการทำงานของไตอาจทำให้การรักษาล่าช้า ดังนั้นการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โดยไม่ใช้สารทึบรังสีอาจเป็นการตรวจอีกทางเลือกที่มีประโยชน์ (6) ในทางเดียวกันบางกรณีการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสีอาจเป็นการตรวจเดียวที่สามารถทำได้ เช่น ผู้ป่วยแพ้สารทึบรังสี หรือมีการทำงานของไตบกพร่อง (7) การศึกษาประโยชน์ของการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสีในการช่วยวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันด้วยลักษณะลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) ในหลอดเลือดแดงปอดยังมีไม่มาก ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความน่าเชื่อถือของลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) ดังกล่าว

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือของ Hyperdense clot sign ในหลอดเลือดแดงปอดจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี (Unenhanced multidirector CT) ในการช่วยวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน (Acute central pulmonary embolism) เทียบกับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโดยการใช้สารทึบรังสี (Computed tomography pulmonary angiography; CTPA) ซึ่งเป็นการตรวจเฉพาะเจาะจง (Gold standard)

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัย (Diagnostic test) โดยศึกษาเวชระเบียนและภาพการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ย้อนหลัง (Retrospective descriptive study)

ขอบเขตการวิจัย

ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่สงสัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดแบบเฉียบพลันและได้รับการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ตั้งแต่ 1 มกราคม 2564 – 30 พฤษภาคม 2565

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ทราบแนวโน้มความน่าเชื่อถือของ Hyperdense clot sign ที่อาจพบได้จากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี (Unenhanced multidirector CT) และอาจสามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นทางเลือกในการวินิจฉัยโรคได้ ในทางคลินิก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถฉีดสารทึบรังสี

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่สงสัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดแบบเฉียบพลันและได้รับการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ตั้งแต่ 1 มกราคม 2564 – 30 พฤษภาคม 2565 โดยมีข้อพิจารณาดังต่อไปนี้

<u>ข้อพิจารณารับเข้า (Inclusion criteria)</u>

-ผู้ป่วยที่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า เป็นกลุ่มทดลอง โดยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันหมายถึง พบลิ่มเลือดที่ตำแหน่ง ขั้วหลอดเลือดแดงปอด (main pulmonary artery), หลอดเลือดแดงปอดขวา (right pulmonary artery) และหลอดเลือดแดงปอดซ้าย (left pulmonary artery)

-ผู้ป่วยที่ไม่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า เป็นกลุ่มควบคุม

<u>ข้อพิจารณาคัดออก (Exclusion criteria)</u>

-ผู้ป่วยที่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดแบบส่วนปลาย

-ผู้ป่วยที่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดแบบเรื้อรัง

-ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี

โดยในการวิจัยครั้งนี้ ผู้ทำการวิจัยได้เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยรวมถึงการพิจารณาและแปลผลภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังจากผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ตามใบรับรองเลขที่ EC39/2564

ขนาดตัวอย่างวิจัย

จากการศึกษาของ Hassan et al. (2021) (8) ซึ่งได้ประเมินการพบลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่สงสัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดเฉียบพลัน โดยตรวจจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกแบบไม่ใช้สารทึบรังสี เทียบกับ CTPA ซึ่งเป็น gold standard พบว่า ความแม่นยำของลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบและไม่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดเท่ากับ 73.75% และในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยศึกษาในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่สงสัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดแบบเฉียบพลันและได้รับการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด ผู้วิจัยคาดว่า ความแม่นยำของการพบลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยดังกล่าว น่าจะเท่ากับประมาณ 70.0 % หรือ p=0.70 ด้วยความเชื่อมั่นได้ 95.0%, 2-sided Type I error=0.05 และกำหนดความคลาดเคลื่อนในการประมาณสัดส่วนประชากร 1 กลุ่ม (d) เท่ากับ 0.11 (ความคลาดเคลื่อนในการประมาณสัดส่วนประชากร 1 กลุ่ม ไม่เกิน 25.0% ของ p) และจากสูตรการคำนวณเพื่อประมาณสัดส่วนประชากร 1 กลุ่ม

$$n = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^{2} p(1-p)}{d^2}$$

จะได้ว่า ด้วยความเชื่อมั่นได้ 95.0%, 2-sided Type I error (α)=0.05 จะได้ $Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96$ แทนสูตรจะได้

$$n = \frac{1.96^2 x 0.7 x (1-0.7)}{0.11^2}$$

= 67 ราย

จากสูตรการคำนวณ จะได้ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่สงสัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดเฉียบพลัน ที่ได้รับการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด จำนวนอย่างน้อย 67 ราย และจากประมาณการ 50.0% ของผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าพบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน ดังนั้น ในงานวิจัยนี้ จะได้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าพบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางเฉียบพลัน และกลุ่มที่ไม่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน (กลุ่มควบคุม) อย่างน้อย จำนวนกลุ่มละ 34 ราย ตามลำดับ แต่ระหว่างการเก็บรวบรวมข้อมูล ผู้วิจัยมีตัวอย่างเคสเพิ่มเติม จึงมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มทดลองเท่ากับ 35 ราย และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 36 ราย ตามลำดับ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอด (Pulmonary embolism) ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าตั้งแต่ 1 มกราคม 2564 – 30 พฤษภาคม 2565 โดยใช้รหัส ICD10 ในการสืบค้นจากระบบการจัดเก็บข้อมูลของผู้ป่วยโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า เก็บรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ได้แก่ demographic data , อาการแสดง, โรคประจำตัว, ระดับ D-dimer เก็บรวบรวมข้อมูลภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด (CTPA) ของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า โดยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ยี่ห้อ Philips รุ่น Ingenuity Core 128 หมายเลขเครื่อง 336409 จากระบบ Picture Archiving and communication System (PACS)

มีขั้นตอนตามลำดับดังนี้

1) คัดกลุ่มผู้ป่วยที่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด ดังแสดงในภาพที่ 1 ที่ได้ตรวจทั้งเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกแบบไม่ใช้สารทึบรังสี จากฐานข้อมูลระบบภาพทางรังสีของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า (PACS)
2) คัดเลือกแบบสุ่มกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด ที่ได้ตรวจทั้งเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกแบบไม่ใช้สารทึบรังสีเป็นกลุ่มควบคุม จากฐานข้อมูลระบบภาพทางรังสีของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า (PACS)
3) นำหมายเลขประจำตัวผู้ป่วย (Hospital Number, HN) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมารวมกัน แล้วสลับเรียงใหม่แบบสุ่ม แล้วแทนค่าเป็นลำดับที่ โดยบุคคลที่สาม ที่ไม่ทราบประวัติ และไม่เห็นภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกแบบไม่ใช้สารทึบรังสีมาก่อน
4) ทำการประเมินลักษณะลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูงในหลอดเลือดแดงปอดจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี ดังแสดงในภาพที่ 2 ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้เรียงสลับหมายเลขประจำตัวผู้ป่วยแล้ว โดยรังสีแพทย์บุคคลที่สาม ที่ไม่ทราบประวัติและไม่เห็นภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดของผู้ป่วยแต่ละราย
5) ทำการเก็บข้อมูลการตรวจพบลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) รวมถึงค่าความหนาแน่นของลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูงในหลอดเลือดปอด (CT Hounsfield unit) จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี, demographic data , อาการแสดง, โรคประจำตัว, ระดับ D-dimer ของผู้ป่วยผ่านทางเวชระเบียนผู้ป่วยใน

การวิเคราะห์ข้อมูล และสถิติที่ใช้ในการวิจัย

-ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัว อาการแสดง นำเสนอโดยจำนวนและร้อยละ

-ข้อมูลต่อเนื่องเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงปกติ เช่น อายุ Wells score นำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

-ข้อมูลต่อเนื่องเชิงปริมาณที่ไม่มีการแจกแจงปกติ ได้แก่ ค่า D-dimer นำเสนอโดยค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด

-ความสัมพันธระหว่างโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันและข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก เช่น เพศ โรคประจำตัว อาการแสดง วิเคราะห์โดย Chi-square test

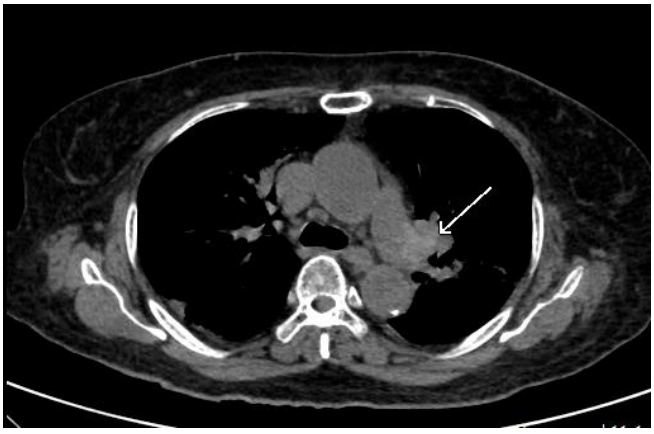
-ข้อมูลต่อเนื่องเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงปกติ ได้แก่ อายุ Wells score ระหว่างกลุ่มโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันและกลุ่มไม่เป็นโรค วิเคราะห์โดย Independent t-test

-ข้อมูลต่อเนื่องเชิงปริมาณที่ไม่มีการแจกแจงปกติ ได้แก่ ค่า D-dimer ระหว่างกลุ่มโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันและกลุ่มไม่เป็นโรค วิเคราะห์โดย Whitney-U test

-ประสิทธิภาพการวินิจฉัย (Diagnosis performance) ของลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) วิเคราะห์โดย ค่าความแม่นยำ (Accuracy), ความจำเพาะ (Specificity), ความไว (Sensitivity), ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคจริง (Positive predictive values), และความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรค (Negative predictive values) และช่วงความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซนต์ โดยวิธีการตามมาตรฐาน (Gold standard) ในการวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดคือ Computed tomography pulmonary angiography; CTPA

การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลผ่านโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลสำเร็จรูปทางสถิติ และกำหนดระดับนัยสำคัญที่ค่า p-value น้อยกว่า 0.05

ภาพที่ 1 แสดงลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดทางซ้ายแบบเฉียบพลันจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด



ภาพที่ 2 แสดงลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูงในหลอดเลือดแดงปอดทางซ้ายจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี

ผลการวิจัย

การศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 71 ราย แบ่งเป็นกลุ่มโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันจำนวน 35 ราย กลุ่มไม่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันจำนวน 36 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มเป็นโรคและกลุ่มไม่เป็นโรคเท่ากับ 60.43±17.53 ปี และ 59.22 ± 15.86 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงคิดเป็น 23 ราย (65.7%) และ 23 ราย (63.9%) ในกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันตามลำดับ

แดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันนั้นมีโรคประจำตัวน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน โดยพบโรคประจำตัว 24 ราย (70.6%) และ 30 ราย (96.8%) ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าในกลุ่มที่ไม่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันนั้นมีโรคประจำตัวหรือโรคร่วม ที่ทำให้มีอาการแสดงคล้ายคลึงกับกับกลุ่มเป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะดังกล่าว ทั้งการเจาะเลือดส่งตรวจระดับ D-dimer และการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาด้วยอาการเหนื่อย (dyspnea) เป็นส่วนใหญ่ โดยพบกลุ่มละ 28 ราย ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามพบว่าค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุดของระดับ D-dimer ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันมีค่ามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มไม่เป็นโรคอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.031) โดยมีค่าเท่ากับ 3484.5 (247.0-33111.0) mg/dL และ 2872.5 (18.0-33111.0) mg/dL ในกลุ่มเป็นโรค และไม่เป็นโรคตามลำดับ ที่ดังแสดงในตารางที่ 1 งานวิจัยนี้ไม่พบ Hyperdense clot sign ในกลุ่มไม่เป็นโรค ในขณะที่กลุ่มเป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันพบ Hyperdense clot sign จำนวน 10 ราย (28.6%) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ p<0.001 ขณะเดียวกัน Pulmonary trunk diameter, Peripheral wedge-shaped opacity, Wells criteria และ Wells score ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

<u>ตารางที่ 1</u> แสดงข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มไม่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดกลั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน และกลุ่มเป็นโรคลิ่มเลือดอุดกลั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน

Variables	**Total**	**Without PE confirmed by CTPA (n=36)**	**With PE confirmed by CTPA (n=35)**	**p-value**
Age (years)	59.82 ± 16.60	59.22 ± 15.86	60.43 ± 17.53	0.762
Sex; female	46 (64.8%)	23 (63.9%)	23 (65.7%)	0.872
Underlying disease	54 (83.1%)	30 (96.8%)	24 (70.6%)	0.005
Symptom				
Dyspnea	56 (87.5%)	28 (87.5%)	28 (87.5%)	1.000
ระดับค่า D-dimer (mg/dL)	2872.5 (18.0-33111.0)	996.5 (18.0-15888.0)	3484.5 (247.0-33111.0)	0.031

<u>ตารางที่ 2</u> แสดงข้อมูล Wells criteria, Wells score และลักษณะภาพรังสีที่พบได้จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี (Unenhanced MDCT) ของกลุ่มไม่เป็นโรคลิ่มเลือดอุดกลั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน และกลุ่มเป็นโรคลิ่มเลือดอุดกลั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน

Variables	Total	Without APE confirmed by CTPA (n=36)	With APE confirmed by CTPA (n=35)	p-value
Wells criteria				
DVT	1 (1.4%)	1 (2.8%)	0 (0.0%)	1.000
HR > 100	28 (39.4%)	15 (41.7%)	13 (37.1%)	0.697
Recent surgery or immobilization	7 (9.9%)	4 (11.1%)	3 (8.6%)	1.000
Hemoptysis	2 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (2.9%)	1.000
Malignancy history	8 (11.3%)	5 (13.9%)	3 (8.6%)	0.710
Wells score	3.76 ± 0.79	3.82 ± 0.67	3.70 ± 0.89	0.527
≥5.0	7 (9.9%)	3 (8.3%)	4 (11.4%)	0.710
<5.0	64 (90.1%)	33 (91.7%)	31 (88.6%)	0.720
Unenhanced MDCT findings				
Hyperdense clot sign	10 (14.1%)	0 (0.0)	10 (28.6%)	<0.001
Pulmonary trunk diameter				
≥29 mm.	50.0 (70.4%)	23 (63.9%)	27 (77.1%)	0.221
<29 mm.	21 (29.6%)	13 (36.1%)	8 (22.9%)	0.243

Peripheral wedge-shaped opacity	18 (25.4%)	6 (16.7%)	12 (34.3%)	0.088

<u>ตารางที่ 3</u> แสดงความน่าเชื่อถือของ Hyperdense clot sign

Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NLR	AUC	p-value
28.6 (14.6-46.3)	100 (90.3-100.0)	100%	59.0 (53.9-64.0)		0.71 (0.58-0.88)	0.648 (0.525-0.758)	<0.001

จากตารางที่ 3 พบว่าค่าความหนาแน่น (CT attenuation) ของลิ่มเลือด Hyperdense clot sign อยู่ในช่วง 45-80 Hounsfield unit (HU) การพบ Hyperdense clot sign ในหลอดเลือดแดงปอดมีความน่าเชื่อถือสูงเมื่อเทียบกับ CTPA ซึ่งเป็นวิธีการตามมาตรฐาน (Gold standard) โดยมีค่าความแม่นยำ (Accuracy) เท่ากับ 0.648 (95%CI: 0.525-0.758) มีความจำเพาะ (Specificity) เท่ากับ 100% (95%CI: 90.3%-100%) และมีความไว (Sensitivity) เท่ากับ 28.6% (95%CI: 14.6%-46.3%) ในการทดลองนี้ Hyperdense clot sign มีความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคจริง (Positive predictive values) เท่ากับ 100% และความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรค (Negative predictive values) เท่ากับ 59.0% (95%CI: 53.9%-64.0%)

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือของลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นสูง (Hyperdense clot sign) ในหลอดเลือดแดงปอดจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี (Unenhanced multidirector CT) ในการช่วยวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลันเทียบกับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโดยการใช้สารทึบรังสี (Computed tomography pulmonary angiography; CTPA) ซึ่งเป็นการตรวจเฉพาะเจาะจง (Gold standard) จากผลการศึกษาพบว่า Hyperdense clot sign ในหลอดเลือดแดงปอดจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยไม่ใช้สารทึบรังสี นั้นมีความน่าเชื่อถือสูงในการช่วยวินิจฉัยโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดเทียบกับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดโดยการใช้สารทึบรังสี (Computed tomography pulmonary angiography; CTPA) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Hassan et al. (2021) (8) และ Chien et al. (2019) (9) ที่พบว่า การมี Hyperdense clot sign ในหลอดเลือดแดงปอดนั้นมีค่าความแม่นยำ (Accuracy)

เท่ากับ 0.737 และ 0.859 มีความจำเพาะ (Specificity) เท่ากับ 100% มีความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคจริง (Positive predictive values) เท่ากับ 100% และความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรค (Negative predictive values) เท่ากับ 61.1 % และ 78% ตามลำดับ เป็นที่ทราบว่าค่าความหนาแน่นที่สูงขึ้นของลิ่มเลือดเกิดจากการมีปริมาณส่วนประกอบของโปรตีนที่สูงจากเม็ดเลือดแดงที่มีความเข้มข้นมากขึ้น (concentrated red blood cells) ที่เป็นผลมาจากการลดลงของน้ำซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งในลิ่มเลือดเมื่อลิ่มเลือดมีการหดตัว (clot retraction) ซึ่งส่งผลให้ส่วนประกอบของฮีโมโกบินมีความเข้มข้นขึ้น ทำให้ค่า CT attenuation เพิ่มขึ้น การศึกษานี้พบว่าค่าความหนาแน่นของลิ่มเลือด (CT attenuation) อยู่ในช่วง 45-80 Hounsfield unit (HU) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wolverson et al. ที่รายงานในช่วง 50-80 HU (10) การเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นฮีโมโกบินในลิ่มเลือดซึ่งมีความแตกต่างเมื่อเทียบกับเลือดที่ไหลในหลอดเลือด (circulating blood) อาจทำให้เราสามารถพบลิ่มเลือดที่อยู่ในหลอดเลือดได้ (10) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบค่าความไว (Sensitivity) เท่ากับ 28.6% ซึ่งค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับทั้งสองการศึกษา กล่าวคือพบค่า Sensitivity เท่ากับ 55.3% และ 71.9% ในการศึกษาของ Hassan et al. (2021) (8) และ Chien et al. (2019)(9) ตามลำดับ ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัย เช่น อายุของลิ่มเลือด (Age of blood clot) มีการศึกษารายงานว่าการพบลิ่มเลือด (blood clot) มีความสัมพันธ์กับอายุของลิ่มเลือดในช่วงเวลาที่ได้รับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด (10) มีรายงานว่าลิ่มเลือดที่มีอายุน้อยกว่า 8 วัน มีค่า CT attenuation ประมาณ 66 HU ขณะที่ลิ่มเลือดที่มีอายุมากกว่านั้น มีค่า CT attenuation ประมาณ 55 HU (11) ซึ่งอนุมานได้ว่ายิ่งผู้ป่วยมีระยะเวลาดำเนินโรค (onset time) ที่นานขึ้น ลิ่มเลือดจะมีอายุนานขึ้นตาม และค่า CT attenuation ของลิ่มเลือดนั้นๆ จะยิ่งลดลงตามลำดับ มีการศึกษาที่พบลิ่มเลือดที่มีความหนาแน่นต่ำ (Hypoattenuaion clot) ใน pulmonary artery ซึ่งอธิบายว่าการลดลงของค่าความหนาแน่นของลิ่มเลือดนั้นน่าจะเกิดจากการสลายของเม็ดเลือดแดง (breakdown of RBC) และมีการลดลงของส่วนประกอบโปรตีนในลิ่มเลือด ซึ่งเกิดเมื่อลิ่มเลือดมีอายุนานขึ้นตามลำดับ (12) จึงเป็นไปได้ว่าการพบ hyperdense clot sign ในการศึกษานี้มี sensitivity ต่ำ อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคมาเป็นระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลระยะเวลาการดำเนินโรคของผู้ป่วย นอกจากอายุของลิ่มเลือด (Age of blood clot) แล้ว การพบ hyperdense clot sign ยังอาจมีความสัมพันธ์กับระดับ hematocrit หรือความเข้มข้นเลือดในขณะที่ทำการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดอีกด้วย ซึ่งเป็นอีกหนึ่งข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่ไม่สามารถกำหนดให้มีการตรวจค่า hematocrit ขณะที่ทำการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงได้เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบ retrospective study

ประโยชน์ที่ได้รับจากงานวิจัย

การศึกษานี้ยังพอมีประโยชน์ในกรณีที่ต้องการวินิจฉัย และรักษาที่เร่งด่วน โดยไม่รอผลการตรวจค่าระดับการทำงานของไต หรือภายใต้เงื่อนไขและข้อจำกัดต่างๆ เช่น ผู้ป่วยมีประวัติแพ้สารทึบรังสี ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม เป็นต้น โดยอาจพิจารณาส่งตรวจกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแบบเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม Hyperdense clot sign มีข้อจำกัดเนื่องจาก sensitivity ค่อนข้างน้อย ดังนั้นการไม่พบ Hyperdense clot sign ใน Unenhanced multidirector CT ไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยไม่มีโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดแดงปอดส่วนกลางแบบเฉียบพลัน (Acute central pulmonary embolism) การวินิจฉัยยังคงต้องขึ้นอยู่กับอาการและการตรวจประเมินตามมาตรฐานต่อไป

ข้อจำกัดของการวิจัยและข้อเสนอแนะ

เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบ retrospective study การวิจัยนี้ไม่สามารถเก็บข้อมูลระยะเวลาการดำเนินโรคของผู้ป่วย เพื่อคาดคะเนอายุของลิ่มเลือดได้ นอกจากนี้ไม่มีข้อมูลระดับ hematocrit หรือความเข้มข้นเลือดของกลุ่มตัวอย่างในขณะที่ทำการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอด ซึ่งปัจจัยดังกล่าวอาจมีผลต่อการพบ Hyperdense clot sign ส่งผลให้ sensitivity ที่ได้จากการศึกษานี้ค่อนข้างต่ำ ดังนั้นหากเป็นไปได้การวิจัยในครั้งต่อไปควรพัฒนาเป็นแบบ prospective study และมีการเก็บข้อมูลอาการทางคลินิกรวมถึงระยะเวลาดำเนินโรค และค่าระดับ hematocrit ในช่วงที่ทำการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงปอดร่วมด้วย

บรรณานุกรม

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28: 370–2.
2. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: ananalysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003; 163: 1711–7.
3. กมลวรรณ เอี้ยงฮง, ชิดชนก เปลี่ยนศรี, กรกฏ อภิรัตน์วรากุล, แพรว โคตรุฉิน,วัชระ รัตนสีหา, ปริวัฒน์ ภู่เงิน. อาการทางคลินิกและผลการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลิ่มเลือดอุดกั้นในหลอดเลือดปอดเฉียบพลันที่ห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลระดับมหาวิทยาลัย ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประเทศไทย. ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(2): 141-146.
4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N,Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Managementof Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European RespiratorySociety (ERS). Eur Heart J 2014; 35: 3033-69.
5. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in general hospital and at autopsy. Chest.1995;108 (4):978–981.
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 29(18):2276–2315.
7. Luk L, Steinman J, Newhouse JH (2017) Intravenous contrast-induced nephropathy- the rise and fall of a threatening idea. Adv Chronic Kidney Dis.2017; 24(3):169–175.
8. Hassan HG, Khater NH, Eila RZ. Added value of hyperdense lumen sign in prediction of acute central and peripheral pulmonary embolism on non-contrast CT chest. Egypt J Radiol Nucl Med.2021: 52(1): 84.
9. Chien C, Shih F, Chen C, Wu W, Mak C. Unenhanced multidirector computed tomography findings in acute central pulmonary embolism. BMC Med Imaging.2019;19(1):65.

10. Wolverson MK, Crepps LF, Sundaram M et al. Hyperdensity of recent hemorrhage at body computed tomography: incidence and morphologic variation. Radiology.1983;148: 779–784.
11. Yankelevitz DF, Gamsu G, Shah A et al. Optimization of combined CT pulmonary angiography with lower extremity CT venography. AJR Am J Roentgenol.2000;174:67–69
12. Cobelli R, Zompatori M. Visualization of hypoattenuation clots on unenhanced CT of the thorax. AJR Am J Roentgenol.2004:182:530-531