

بررسی اپیدمیولوژیک واقعات ترومبوز اورده عمیقه در شفاخانه حوزوی ابوعلی

سینای طی سالهای ۱۳۹۸ - ۱۳۹۹

پوهنیار همایون عزیزی^۱، پوهنیار مشتاق حسین جعفری^۲

^۱ استاد دیپارتمنت روانی عصبی دانشکده طب دانشگاه بلخ (نویسنده مسئول)

^۲ استاد دیپارتمنت روانی عصبی دانشکده طب دانشگاه بلخ

چکیده

مقدمه: ترومبوز اورده عمیقه (deep vein thrombosis)، در صورت تأخیر در تشخیص و تداوی می‌تواند منجر به اختلالات جدی از قبیل امبولی ریه گردد. با توجه به اهمیت ارزیابی و توصیف مرض در هر جامعه، این مطالعه با هدف بررسی اپیدمیولوژیک مریضان DVT انجام شد. **روش:** این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی تمام مریضانی که با تشخیص DVT بین سالهای ۱۳۹۸ الی ۱۳۹۹ در شفاخانه حوزوی ابوعلی سینای بلخی بستری شدند، صورت گرفت. با استفاده از بررسی دوسیه مریض، گزارش داکتر متخصص، راپور نرس و هدایات داکتر معالج، پرسشنامه تحقیقی برای هر مریض تکمیل گردید. بعد با مریضان تماس تلفونی گرفته شد و از آنها درخواست گردید تا برای ارزیابی و تعقیب تداوی هر ماه یکبار الی مدت یک سال به شفاخانه مراجعه نمایند. حین این مراجعت‌ها در مورد وضعیت مریض از نظر اختلالات مرض، بستری مجدد یا فوت سوال گردید و در پرسشنامه ثبت شد. **یافته‌ها:** در مدت مطالعه، ۶۶ نفر با تشخیص DVT در سرویس داخله شفاخانه حوزوی ابوعلی سینای بلخی بستری شدند. ۵۰٫۳٪ شان طبقه ذکور بودند. اوسط سنی افراد مورد مطالعه ۵۵٫۸۴±۱۸٫۴۵ سال بود. در ۹۸٫۱٪ افراد، اطراف سفلی مصاب بود. شایع‌ترین فکتور خطر عدم تحرکیت و کمترین فکتور خطر سابقه فامیلی DVT بود. بین فکتورهای خطر DVT و جنس، فقط smoking معنی‌دار بود که در مردان شایع‌تر بود. ۳٫۸٪ مریضان در طی ۵ سال در اثر اختلالات DVT فوت کردند. ۶٪ عود مرض و امبولی ریه در ۳٫۴٪ افراد مشاهده شد. شایع‌ترین فکتور خطر DVT عدم تحرکیت است، بنابراین لازم است وقایه لازم در نفوس معروض به خطر رعایت گردد تا احتمال DVT کاهش یابد.

واژه‌های کلیدی: ترومبوز اورده عمیقه، امبولی ریه، اپیدمیولوژی، اطراف سفلی

مقدمه:

ترومبوز اورده عمیقه (Deep Vein Thrombosis)، یک مرض جدی است که در اثر تشکل ترومبوز در اورده عمیقه اطراف ایجاد می‌شود. زمانی که یک پارچه از ترومبوز از محل اصلی خود جدا شده و در جریان خون وریدی شناور می‌گردد، باعث تشکل امبولی می‌گردد. این امبولی در اکثریت قریب به مطلق واقعات در شعبات شریان ریوی بند مانده و باعث مسدود شدن شریان و مختل شدن جریان خون در ریه‌ها می‌گردد. این حادثه خیلی وخیم و به صورت بالقوه مرگبار می‌باشد. ترومبوز اورده عمیقه و امبولی ریوی به صورت مجموعی بنام venous thromboembolism (VTE) یاد می‌گردد. ترومبوآمبولی ریوی (Pulmonary Thromboembolism) سومین مرض شایع و عایی بعد از امراض اوعیه اکلیلی و سکتته است که ۲ الی ۵ فیصد افراد در طول عمر خود آن را تجربه می‌کنند (فرزام نیا و همکاران، ۲۰۱۱). به همین جهت است که امبولی ریوی مهم‌ترین سبب قابل وقایه مرگ پنداشته می‌شود.

Deep Vein Thrombosis یک آفت پیچیده و چند سببی است که فکتورهای ارثی یا کسبی می‌توانند در بروز آن نقش داشته باشند. این فکتورهای خطر شامل: سن بالای ۴۰ سال، چاقی، جراحی، ترضیض، عدم تحرکیت طولانی، تداوی هورمونی، سگرت، دیابت شکری، obstructive sleep apnea، امراض انتانی، سفرهای هوایی طولیل‌المدت و عدم کفایه مزمن قلب است. تشوشات تحثری خون علی‌الخصوص در موارد عود کننده Deep Vein Thrombosis نیز در بروز مرض رول دارند (خسروی و همکاران، ۲۰۱۴).

هدف تحقیق:

مقصد اصلی از این تحقیق این بود تا میزان شیوع ترومبوز اورده عمیقه بین مریضان داخل بستر شناسایی گردد و نیز دریافت گردد که کدام عوامل برای ایجاد ترومبوز اورده عمیقه نزد مریضان زمینه سازی می‌کنند. علاوه بر این مطالعه کوشش می‌شود تا اختلالات ترومبوز اورده عمیقه-که کشنده ترین شان امبولی ریوی می‌باشد- نزد افراد مصاب این مرض تا چه حد تاسس می‌کند.

اهداف فرعی این تحقیق شامل این بود که تفاوت مصابیت بین زنها و مردها و نیز تفاوت مصابیت بین اطراف علوی و سفلی به این مرض به صورت کمی دریافت و تفسیر گردد.

اهمیت تحقیق:

از آنجاکه ترومبوز اورده عمیقه از جمله امراض نسبتاً شایع به شمار می‌رود و یکی از اختلالات خیلی جدی آن امبولی ریه می‌باشد که یک مرض خیلی کشنده است، در عین حال تشخیص امبولی ریوی حتی در مراکز درمانی خیلی پیشرفته نیز از جمله چالش‌های عمده محسوب می‌گردد، بنا بهتر خواهد بود تا از ایجاد ترومبوز اورده عمیقه در حله اول جلوگیری صورت گیرد تا مریض از خود مرض و اختلالات آن محفوظ باشد. به منظور وقایه از ایجاد ترومبوز اورده عمیقه نیز لازم است که فکتور هایی که زمینه را برای تاسس مرض مساعد می‌سازد شناسایی و به موقع اصلاح گردند. با در نظر داشت اهمیت موضوع، تحقیق مذکور اساساً به منظور دریافت وقوعات و ریسک فکتور های ترومبوز اورده عمیقه صورت گرفته است.

فرضیه تحقیق:

- فکر می‌شود ترومبوز اورده عمیقه از تشوشات نسبتاً شایع خصوصاً در مریضان داخل بستر بشمار می‌رود.
- گمان می‌رود که عدم تحرکیت از جمله فکتور های خطر عمده در ایجاد ترومبوز اورده عمیقه محسوب می‌شود.
- به نظر می‌رسد که ترومبوز اورده عمیقه در اطراف سفلی به مراتب شایع تر از اطراف علوی می‌باشد.

سوال تحقیق:

سوالات اصلی:

- ترومبوز اورده عمیقه تا چه حد در مریضان داخل بستر شایع است؟
- کدام موارد فکتور های خطر ترومبوز اورده عمیقه به شمار می‌روند؟
- اختلالات ترومبوز اورده عمیقه تا چه حد در مریضان مصاب این مرض شایع است؟

سوالات فرعی:

- آیا از نظر مصابیت به ترومبوز اورده عمیقه بین دو جنس تفاوت خاصی وجود دارد؟
- بین اطراف علوی و سفلی از نظر مصابیت به ترومبوز اورده عمیقه تا چه حد تفاوت وجود دارد؟

پیشینه:

در یک مطالعه که گولومب به شکل cohort بالای ۲۴۰۴ نفر از مردم سانتیاگو انجام داد. در این مطالعه طی سال های ۱۹۹۴ الی ۱۹۹۸، تعداد ۷۴ نفر به Deep Vein Thrombosis و ۲۱ نفر به امبولی ریه مبتلا شدند. مهم‌ترین فکتور های ریسک در این مطالعه، سن، مصرف سگرت و الکل با دوز بالا مطرح شد (گولومب و همکاران، ۲۰۱۴).

نکته جالبی که در بقیه مطالعات ذکر نشده بود، ارتباط مصرف زیاد الکل با Deep Vein Thrombosis است که Golomb به آن اشاره کرد. علاوه در مطالعه وی سابقه فرط فشارخون به‌عنوان فکتور ریسک برای امبولی ریه مطرح شد که البته این رابطه با Deep Vein Thrombosis مشاهده نشده است (گولومب و همکاران، ۲۰۱۴).

علت ایجاد Deep Vein Thrombosis به تعقیب فکتور های ریسک مانند: عدم تحرکیت، جراحی و سرطان، یکی از این سه میکانیزم یا ترکیبی از آنهاست: صدمه جدار اوعیه، افزایش تحتر پذیری خون و ستاز وریدی؛ اما Golomb معتقد است تمام فکتور های ریسک بالا، به شکلی از اشکال باعث toxicity مایتوکاندریا، تحریک oxidative stress و بلاخره مرگ حجروی می‌شوند (گولومب و همکاران، ۲۰۱۴). این خود نکته قابل تاملی است که نیاز به بررسی بیشتر دارد.

شایع‌ترین علت Deep Vein Thrombosis عدم تحرکیت ذکر گردیده است. شیوع Deep Vein Thrombosis در مریضان بستری جراحی عمومی ۱۵-۱۴٪ و در بخش مراقبت‌های ویژه و مریضان ترخیص نخاعی ۸۰-۶۰٪ ذکر شده است (پرادونی و همکاران، ۲۰۰۲). اختلالات جدی Deep Vein Thrombosis شامل: امبولی ریه، عدم کفایه وریدی، عود مرض و مرگ می‌باشد. مرگ می‌تواند به علت امبولی ریه یا خونریزی خطرناک در اثر مصرف وارفارین باشد (فرزام نیا و همکاران، ۲۰۱۱).

در مطالعه فرزاد نیا و همکاران (۲۰۱۱) میزان مرگ و میر ۶ ماهه ۶٪ ذکر شده است. در این مطالعه، میزان عود ۵ ساله مرض ۳۰-۲۰٪ گزارش گردید (فرزاد نیا و همکاران، ۲۰۱۱). در مطالعه‌ای که در شمال ایران انجام شد، شایع‌ترین فکتورهای خطر شامل: سن کمتر از ۴۰ سال، عدم تحرکیت، حاملگی، Deep Vein Thrombosis قبلی و عملیات جراحی تذکر رفته است. مشخص شده که فکتورهای خطر Deep Vein Thrombosis در جوامع غربی با سایر کشورها متفاوت است (خسروی و همکاران، ۲۰۱۴).

با توجه به جدی بودن مرض و اهمیت شناخت و توصیف مریضی‌های نقاط مختلف، در این مطالعه به بررسی وضعیت اپیدمیولوژیک و عوامل مساعد کننده Deep Vein Thrombosis در مریضان بستری در شفاخانه حوزوی ابوعلی سینای بلخی طی یک سال پرداخته شده است.

روش تحقیق:

این مطالعه توصیفی-تحلیلی، به بررسی Deep Vein Thrombosis در مریضان بستری در شفاخانه حوزوی ابوعلی سینای بلخی طی یک سال پرداخته است. Data با استفاده از پرسشنامه تحقیقی که بر اساس اهداف تحقیق دیزاین شده بود، جمع‌آوری گردید.

روش کار بدین قسم بود که با کسب اجازه از ریاست شفاخانه و مراجعه به medical record، دوسیه تمام مریضان با تشخیص Deep Vein Thrombosis بررسی شد. اطلاعات شامل سن، جنس، اعراض و علائم کلینیکی، سابقه امراض قبلی منجمله: دیابت، سرطان، امراض ریوی، ترضیض، سابقه فامیلی، عملیات جراحی در گذشته نزدیک، سابقه عدم تحرک و سفر هوایی استخراج شد. منبع جمع‌آوری اطلاعات شامل مشاهده درج شده مریض و progressive note روزانه بود. اختلالات مرض در جریان بستری در شفاخانه نیز یادداشت گردید. بعد با مریضان تماس تلفونی گرفته شد و از آنها درخواست شد تا برای ارزیابی عمومی و تعقیب مداوم هر ماه یک بار الی مدت یک سال به شفاخانه مراجعه نمایند. در مراجعت‌های ماهوار، ضمن تنظیم پلان مداوم در مورد اختلالات خارج شفاخانه از قبیل عود ناراحتی، عدم کفایه ویریدی، امبولی ریه، اختلالات ناشی از مصرف وارفارین و نیز مرگ تحقیق صورت گرفت.

نتایج:

جدول ۱-مقایسه فکتورهای خطر Deep Vein Thrombosis در نفوس تحت مطالعه به اساس جنس

متغیر	جنسیت		
	مرد (n=35) تعداد (فیصد)	زن (n=31) تعداد (فیصد)	مجموع (n=66) تعداد (فیصد)
مصرف سگرت	۷ (۲۰٪)	۱ (۳٫۲٪)	۸ (۱۲٫۱٪)
مصرف تریاک	۷ (۲۰٪)	۲ (۶٫۴٪)	۹ (۱۳٫۶٪)
دیابت	۴ (۱۱٫۴٪)	۳ (۹٫۷٪)	۷ (۱۰٫۶٪)

امراض مزمن ریوی	۱ (۲,۸٪)	۱ (۳,۲٪)	۲ (۳,۰٪)
عدم کفایه قلبی	۱ (۲,۸٪)	۱ (۳,۲٪)	۲ (۳,۰٪)
عملیات جراحی اخیر	۶ (۱۷,۱٪)	۲ (۶,۴٪)	۸ (۱۲,۱٪)
سابقه ترضیض	۴ (۱۱,۴٪)	۲ (۶,۴٪)	۶ (۹,۱٪)
سابقه سرطان	۲ (۵,۷٪)	۲ (۶,۴٪)	۴ (۶,۰٪)
سابقه فامیلی	۰ (۰,۰٪)	۱ (۳,۲٪)	۱ (۱,۵٪)
سابقه قبلی DVT*	۳ (۸,۶٪)	۴ (۱۲,۹٪)	۷ (۱۰,۶٪)
عدم تحرکیت	۷ (۲۰٪)	۷ (۲۲,۶٪)	۱۴ (۲۱,۲٪)
سفر هوایی	۰ (۰,۰٪)	۱ (۳,۲٪)	۱ (۱,۵٪)

* Deep Vein Thrombosis

در این مطالعه، تعداد ۶۶ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند. ۵۳,۰۳٪ (۳۵ نفر) از افراد مورد مطالعه از جنس مذکر بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۵,۸۴±۱۸,۴۵ سال بود که در زن و مرد تفاوت زیاد نداشت. از نظر عضو مصاب، ۹۸,۵٪ اشخاص (۶۵ نفر) مصاب Deep Vein Thrombosis اطراف سفلی و ۱,۵٪ (۱ نفر) مصاب ترومبوز اطراف علوی بودند.

از نظر محل مصاب در اطراف سفلی، ۸۴,۶٪ (۵۵ نفر) در قسمت بعیده و ۴,۶٪ (۳ نفر) در قسمت قریبه و در ۱۰,۸٪ (۷ نفر) هر دو قسمت (قریبه و بعیده) مصاب بودند. در اطراف علوی، ۱۰۰٪ (۱ نفر) در قسمت بعیده مصاب Deep Vein Thrombosis بودند.

فکتورهای خطر Deep Vein Thrombosis به ترتیب شامل: عدم تحرکیت (۲۱,۲٪)، مصرف تریاک (۱۳,۶٪)، مصرف سگرت (۱۲,۱٪)، عملیات جراحی اخیر (۱۲,۱٪)، Deep Vein Thrombosis قبلی (۱۰,۶٪)، دیابت (۱۰,۶٪)، ترضیض (۹,۱٪)، سرطان (۶,۰٪)، مصرف تابلیت ضد حاملگی (۳,۴٪)، chronic bronchitis (۳,۰٪)، عدم کفایه قلب (۳,۰٪) و تاریخچه فامیلی Deep Vein Thrombosis (۱٪) بود. در جدول ۱ مقایسه فکتورهای خطر Deep Vein Thrombosis در مردان بر اساس جنسیت تذکر رفته است. طوریکه دیده میشود فقط مصرف سگرت و تاریخچه فامیلی در مردان بیشتر از زنان بود؛ اما بین فکتورهای خطر قلبی و عضو مبتلا هیچ تفاوتی مشاهده نشد.

در تعقیب ۱ ساله مریضان، ۴ نفر (۶,۱٪) دچار اختلالات شدند. ۲ نفر (۳,۰٪) به علت عود مرض مجدداً بستر گردیدند. ۱ نفر (۱,۵٪) مصاب امبولی ریه شدند و ۱ نفر (۱,۵٪) در اثر اختلالات Deep Vein Thrombosis فوت کردند.

مناقشه:

در این مطالعه ۶۶ مریض که با تشخیص Deep Vein Thrombosis بستر شده بودند طی دو سال مورد مطالعه قرار گرفتند. اوسط سنی اشخاص مورد مطالعه ۵۵,۸۴±۱۸,۴۵ سال و Deep Vein Thrombosis در جنس مذکر شایع تر بود. در مطالعه آبدار اصفهانی اوسط سنی اشخاص مورد مطالعه ۴۷ سال (آبدار اصفهانی و همکاران، ۲۰۱۴)، در مطالعه خسروی ۵۲

سال (خسروی و همکاران، ۲۰۱۴) و در مطالعه فرزام نیا ۴۸ سال (فرزام نیا و همکاران، ۲۰۱۱) بود؛ که با مطالعه هذا همخوانی دارد.

در اکثر مطالعات انجام شده، شیوع Deep Vein Thrombosis در جنس مذکر بیشتر بود. بالاتر بودن شیوع Deep Vein Thrombosis در مردان به این علت است که دو فکتور خطر معمول Deep Vein Thrombosis یعنی عدم تحرک و مسافرت‌های طولانی در مردان شایع‌تر است (آبدار اصفهانی و همکاران، ۲۰۱۴).

در مطالعه هذا، ۹۸٫۵٪ اشخاص، مصاب Deep Vein Thrombosis اطراف سفلی بودند و فقط ۱٫۵٪ Deep Vein Thrombosis اطراف علوی داشتند. در مطالعات انجام شده، شیوع Deep Vein Thrombosis اطراف سفلی بالا بود که علت آن، تفاوت در میکانیسم ایجاد Deep Vein Thrombosis است. در Deep Vein Thrombosis اطراف سفلی، معمولاً بی حرکتی و stasis وریدی شایع‌ترین سبب است.

در مطالعه هذا، Deep Vein Thrombosis اطراف سفلی در قسمت بعیده اطراف سفلی بیشتر بود. همچنان در مطالعه Chen که ۱۴۶۱ مریض Deep Vein Thrombosis بعد از عملیات جراحی وریکوز وریدی را بررسی کرد، در ۸۳٪ اشخاص قسمت بعیده اطراف سفلی و فقط در ۱۷٪ اشخاص قسمت قریبه اطراف سفلی مصاب بود (چین و همکاران، ۲۰۱۵). در مطالعه Kim نیز فقط در ۰٫۴٪ Deep Vein Thrombosis اطراف سفلی در قسمت قریبه بود (کیم، ۲۰۱۴).

در این مطالعه، شایع‌ترین فکتورهاط ریسک Deep Vein Thrombosis به ترتیب شامل: عدم تحرکیت، مصرف تریاک و سگرت و عملیات جراحی اخیر و کمترین فکتور ریسک سابقه فامیلی Deep Vein Thrombosis بود. فرزام نیا و همکاران، در مطالعه‌ای که به بررسی ۲۳۸ مریض Deep Vein Thrombosis در طی ۱۱ سال در اصفهان پرداختند، شایع‌ترین فکتورهای خطر را عدم تحرکیت (۲۶٫۵٪)، مصرف سگرت (۲۵٫۷٪) و جراحی (۱۳٫۸٪) گزارش کردند. سابقه فامیلی Deep Vein Thrombosis فقط ۱٫۳٪ و از جمله کمترین فکتورهای ریسک بود (فرزام نیا و همکاران، ۲۰۱۱).

در مطالعه هذا، ۶٫۱٪ اشخاص، دچار اختلالات شدند. شایع‌ترین اختلاط، عود مرض بود که در ۳٪ اشخاص اتفاق افتاد. همچنان ۱٫۵٪ اشخاص مصاب به امبولی ریه شدند و ۱٫۵٪ آن‌ها وفات نمودند. در مطالعه فرزام نیا و همکاران، ۱۲٫۵٪ دچار عود مرض در طی ۱۱ سال شدند. این نتیجه مشابه با نتایج مطالعه هذا می‌باشد. تفاوت فیصدی به علت طول مدت مطالعه (۲ سال در مطالعه هذا و ۱۱ سال در مطالعه فرزام نیا) است (فرزام نیا و همکاران، ۲۰۱۱). در مطالعه Piazza میزان عود مرض ۱۱٫۵٪، مرگ‌ومیر داخل شفاخانه ۴٫۵٪ و امبولی ریه ۱٫۵٪ بود (پیازا و همکاران، ۲۰۱۲). علت مرگ مریضان می‌تواند تشخیص موخر مرض، امبولی ریه و یا عوارض جانبی دوا به‌خصوص خونریزی به تعقیب مصرف وارفارین باشد. البته اگر شخص مریض دارای چندین فکتور ریسک مثل عدم تحرکیت، chronic bronchitis و انتانات ریوی باشد mortality rate می‌تواند به شکل قابل ملاحظه‌ای افزایش یابد.

نتیجه نهایی:

مهم‌ترین ریسک فکتور Deep Vein Thrombosis در این مطالعه شامل عدم تحرکیت، مصرف سگرت و تریاک و عملیات جراحی است. به‌منظور کاهش تاسس Deep Vein Thrombosis و اختلاط آن، پروگرام‌های وقایوی به خصوص برای اشخاص بستر شده در سرویس‌های جراحی عصب، اورتوپیدی، داخله عمومی و جراحی عمومی روی دست گرفته شود. این مطالعه به شکل retrospective و مبنی بر اطلاعات موجود در دوسیه مریضان بود، همچنان در این مطالعه تعقیب

مریضان با کمک تماس تلفونی انجام گرفت که این از محدودیت های مطالعه به شمار می رفت. از طرف دیگر کم بودن sample size و مدت زمان تعقیب مریضان از نقایص دیگر این مطالعه شمرده می شود. بنابراین لازم است که در آینده مطالعات گسترده تر به شکل prospective به خصوص در رابطه بین DVT و مصرف تریاک صورت گیرد.

تقدیر و تشکر:

جا دارد تا از مقام محترم دانشگاه بلخ، دانشکده طب بلخ و شفاخانه حوزوی ابوعلی سینای بلخی که زمینه تحقیق هذا را فراهم نموده و در روند مطالعه همکاری نمودند، سپاس گذاری نمایم.

References:

۱. Sayeii F. et al. "The prevalence of deep vein thrombosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Journal of Clinical Medicine*. 2014; 6(3-4): 127-37.
۲. Chen K, Yu GF, Huang JY, Huang LD, Su X, Ni HZ, et al. Incidence and risk factors of early deep venous thrombosis after varicose vein surgery with routine use of tourniquet. *Thromb Res*. 2015; 135(6): 1052-6
۳. Farzamnia H, Rabiei K, Sadeghi M, Roghani F. the predictive factors of recurrent deep vein thrombosis. *ARYA Atheroscler*. 2011;7(3):123-8.
۴. Golomb BA, Chan VT, Denenberg JO, Koperski S, Criqui MH. Risk marker associations with venous thrombotic events: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2014; 4:e003208.
۵. Khosravi A, Gharipour M, Isfahani MA, Mohajeri H3, Saadatnia M, Rohghani F, et al. Perspective on the hospital incidence of deep venous coagulopathy: Clinical and biochemical diagnostic markers. *Adv Biomed Res*. 2014; 3: 254
۶. Kim KS, Kim DI. Current Trends in the Management of Acute Deep Vein Thrombosis among Korean Vascular Surgeons. *Vasc Specialist Int*. 2014; 30(4): 139-43
۷. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2012; 125(10): 1010-8.
۸. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100(10): 3484-8.