

ÖZEL DURUMLARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİSİ

GEBELİK

Gebelikte VTE Riskleri

Venöz tromboembolizm (VTE), gebelikte en sık raslanan nontravmatik ölüm nedenidir (1,2). Gebelerde VTE riski, aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir (3). Özellikle postpartum dönemde risk daha da artar (4). Gebelikte fibrin ve birçok koagülasyon faktörü artar, kazanılmış aktive protein C direnci gelişimi siktir. Buna karşılık protein S düzeyleri azalırken trombolitik aktivite de azalmıştır. Ayrıca, büyüyen uterusun venlere basısı, tromboemboli riskinin yükselmesine neden olur. Yaşın 35'in üzerinde olması, gebelik öncesi geçirilmiş VTE öyküsü, obezite (BMI ≥ 30 kg/m²), kalp hastalığı, orak hücreli anemi, sistemik lupus eritematozus, multipar gebelik ve sezaryanla doğum, gebelikte VTE riskini arttıran diğer faktörlerdir (Tablo 1) (5-8). Gebelik öncesinde genetik veya edinsel trombofilisi ve VTE öyküsü olan kadınlar özellikle yüksek risk altında olup, bu olgular primer profilaksi açısından değerlendirilmelidir (9-12).

Gebelerde VTE Kliniği ve Tanısı

Pulmoner tromboembolinin klinik bulguları gebelerde farklı değildir. Gebelikteki normal fizyolojik değişikliklerin, pulmoner tromboembolizm (PTE) ve DVT'deki semptom ve bulguları taklit etmesi nedeniyle, klinik bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bacakta şişme, takipne, taşikardi, ağrı, dispne gibi bulgu ve yakınmalar gebelikteki normal fizyolojik değişiklikler sonunda gözlelenebilir. Ancak, dispnedeki ani artış, senkop gelişimi, göğüs ağrısı veya hemoptizi varlığında PTE'den kuşkulandırılmalıdır. Gebelik boyunca PaO₂ düzeyi normaldir. Üçüncü trimesterde yatar pozisyonda kan alındığında PaO₂ düşük bulunabileceğinden dolayı, kan gazı örneği dik pozisyonda alınmalıdır (13).

Gebe olmayan kadınlarda PTE tanısından kuşkulananların %25'inde PTE varlığı kanıtlanırken, gebe kadınlarda PTE kuşkulu olgularda PTE kanıtlanma oranı %10 ve altına düşer (14). Bununla birlikte, PTE kuşkusunun yüksek olması durumunda, tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için objektif tanısal testler yapılmalı ve kesin bir kontraindikas-

yon yoksa planlanan testlerin sonuçları beklenirken bir yandan da tedavi başlanmalıdır (15,16).

Gebe bir kadında VTE'den kuşkulandığında ilk basamak tanısal test, alt ekstremitte doppler USG olmasıdır (17).

Plazma D-dimer düzeyi gebelik boyunca fizyolojik olarak artar (18). Özellikle postpartum dönemde genellikle yüksektir. Ancak 20 haftalık gebelerin yaklaşık %50'sinde D-dimer düzeyleri normal bulunmuştur (19). PTE kuşkusu olanlarda bu testin birinci ve ikinci trimesterde normal düzeylerde olması ile birlikte alt ekstremitte doppler USG de normal ise VTE tanısı dışlanır. Bu dışlama yöntemi yüksek negatif prediktif değere sahiptir (20).

Doppler USG ile DVT'nun varlığının gösterilmesi PTE tanısını dolaylı olarak doğrular ve tedavi başlama kararı alınmasını sağlayarak, hem anne hem de fetusun radyasyon almasını engelleyebilir. Eğer doppler USG sonucu negatif ya da nondiagnostik olursa, ikinci basamak test olarak akciğer grafisi seçilmelidir. Akciğer grafisi ile fetusun alacağı radyasyon, gebeliğin bütün evreleri için oldukça önemsizdir (21).

Akciğer grafisi ile, PTE ayırıcı tanısında önemli olan, pnömoni ve pnömotoraks gibi diğer olası hastalıkların

Tablo 1. Gebelikte venöz tromboembolizm riskini artıran faktörler

Yaş > 35
Gebelik öncesi VTE öyküsü
Obezite (BMI ≥ 30 kg/m ²)
Genetik ve edinsel trombofilisi
Çoklu gebelik
Sezeryanla doğum
Ek hastalıklar:
• Kalp hastalığı
• Sistemik lupus eritematozus
• Orak hücreli anemi
BMI: Vücut kitle indeksi

varlığı da araştırılmış olur. Objektif olarak PTE olduğu kanıtlanan gebe kadınların %50'sinde akciğer grafisi normal olarak bulunabilse de grafide atelektazi, plevral sıvı, fokal opasite ve pulmoner ödem gibi PTE varlığını düşündürülecek nonspesifik bulgular gözlenebilir (22). Başlangıçta akciğer grafisinin çekilmesi daha sonra hangi görüntüleme yönteminin seçileceğini belirler.

Akciğer grafisi normal bulunan, PTE kuşkulu olgularda, yarım doz radyoaktif madde kullanılarak yapılacak perfüzyon sintigrafisi PTE tanısı için uygun ve oldukça güvenli bir testtir (23,24). Akciğer grafisinde sintigrafik sonucu etkileyebilecek (KOA, amfizem vb.) patolojileri olan olgularda ise öncelikle spiral BT anjiyografi çekilmesi uygundur. Bu iki tetkik arasında pozitif, negatif ve nondiyagnostik sonuçlar açısından fark bulunmamıştır (25).

Spiral BT anjiyografinin sintigrafiye göre avantajı, her üç trimesterde de fetusun daha az radyasyona maruz kalmasıdır (26,27). Dezavantajları ise; fetusun iyodlu kontrast maddeye, anne meme dokusunun yüksek doz radyasyona maruz kalmasıdır. Sintigrafiye bağlı yüksek fetal radyasyon yeterli hidrasyon, çekimden sonra hızla idrar kesesinin boşaltılması ve sadece perfüzyon sintigrafisinin kullanımı ile azaltılabilir.

Sıçan ve insanlardan elde edilen değişik verilerin derlenmesi sonucunda, gebeliğin herhangi bir döneminde 0,1 Gy radyasyona maruz kalmanın, olası konjenital anomali gelişimi için bir eşik değer olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir (26,27). Değişik tanısal işlemler sırasında fetusun maruz kaldığı radyasyon dozu Tablo 2'de görülmektedir (28).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyasyona neden olmaz ve fetus için zararlı değildir. Bu yöntemin DVT için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına karşılık, PLOPED III çalışmasında PTE tanısı için kullanıldığında olguların %25'inde görüntüleme ciddi teknik sorunlar yaşandığı gösterilmiştir (29,30).

Ekokardiyografi, masif ve submasif PTE varlığını değerlendirme ve tedavi planının belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Tablo 2. Değişik tanısal işlemler sırasında fetusun aldığı radyasyon dozu

Tetkik	Radyasyon dozu (Gy)
Akciğer grafisi	0,000001
Ventilasyon sintigrafisi	0,00028-0,00051
Perfüzyon sintigrafisi (Yarı doz)	0,00014-0,00025
Toraks BT anjiyografi	0,000003-0,000131
Konvensiyonel pulmoner anjiyografi	<0,0005 (brakial yol) 0,002-0,003 (femoral yol)
BT venografi	>0,05
Konvensiyonel venografi	0,006

Kullanılan ajanlar, görüntüleme protokolü, tarayıcı tipi, gestasyonel yaş ve radyasyon maruziyetini tahmin etme yöntemine göre dozlar değişebilir ya da artabilir.

BT: Bilgisayarlı tomografi

Gebelerde VTE Tedavisi

Gebelerde yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkusunda, anti koagülan tedavi hemen başlanmalı, objektif testlerle tanı dışlanıncaya kadar bu tedavi sürdürülmelidir. Yine bu dönemde, DVT olasılığına karşı bacak elevasyonu ve varis çorabı giydirilmesi de ihmal edilmemelidir. Gebelikte non-masif PTE tedavisinde, plasentayı geçmeyen "heparin ve türevleri" kullanılır. Heparin anne sütünde de önemli düzeylere ulaşmaz. Varfarin, plasentadan geçtiği ve gebeliğin ilk trimesterinde embriyopati yaptığı, spontan düşüklere yol açtığı ve fetal intrakraniyal kanamalara neden olduğu için gebelerde kullanılması, özellikle 6-12. haftalar arasında mutlak kontraindikedir (4).

Antikoagülan olarak standart dozlarda DMAH veya SH kullanılabilir. DMAH'ler, bilinen avantajları nedeniyle öncelikle önerilirler. Gebelikte DMAH yarı ömrü fizyolojik olaylar nedeniyle azaldığından, tek doz yerine günde iki dozda kullanılması önerilir (31,32). Düşük ve yüksek tırtılı gebelerde veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda, serum anti Xa düzeyi kontrol edilmelidir (33). Fondaparinux, oral faktör Xa ve trombin inhibitörleri, gebelerde kullanımları ile ilgili yeterli ve güvenilir kanıtlar olmadığından önerilmezler.

Doğumdan 12-24 saat önce heparin kesilmelidir. Sezaryenden 12 saat, normal vajinal doğumdan ise altı saat sonra önemli miktarda kanama yok ise heparin tekrar başlanmalıdır. DMAH'ler epidural analjeziden 12 saat önce kesilmelidir. Tedaviye epidural kateterin çıkarılmasından 12-24 saat sonra devam edilebilir.

Emboli yükü ve nüks olasılığı yüksek gebelikte, doğumun ne zaman olacağı önceden kestirilemiyorsa, DMAH kullanmakta olan hastalarda doğuma birkaç hafta kala, olası doğum sırasında antikoagülan etkinin daha çabuk ortadan kalkması için tedaviyi, yarılanma süresi kısa olan SH ile değiştirmek uygun olabilir (34). Kanama riski yüksek hastalarda veya masif PTE kuşkusunda da, SH tercih edilmelidir. Terapotik dozda s.c. SH almakta iken ve aPTZ değeri uzamış gebelerde, spontan doğum eylemi başlayacak olursa, olası artmış kanama riski nedeni ile protamin sülfat ile antikoagülan etkinin antagonize edilmesi gereklidir.

Doğum sonrası antikoagülan tedavi varfarin ile sürdürülebilir. Bu durum, emziren anneler için sorun yaratmaz. Gebelikte gelişen PTE'de tedavi en az 3 ay sürdürülür. Bu süre doğumla birlikte tamamlanıyorsa, antikoagülan tedaviye, doğum sonrasında da en az altı hafta daha devam edilmesi önerilir.

Gebelikte "masif PTE" tedavisi özen gerektiren sıkıntılı bir süreçtir. Gebenin yaşamının ciddi tehdit altında olduğu bir durumda uygulanacak trombolitik tedavinin hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır (35-37). Streptokinaz gebelerde en sık kullanılan ajandır. Streptokinaz ve diğer trombolitik ajanlar plasentaya geçmezler. Genital kanama %8 civarındadır (38). Sezaryen sonrası 10 saat içinde trombolitik kullanımı kontraindike olmasına karşılık, vaginal doğumdan sonra 1 saat içinde, sezaryen sonrası 12 saat içinde başarılı trombolitik kullanımları bildirilmiştir (39). Hipotansiyon gelişen olgular, sol lateral dekübit pozisyona

getirilerek vena kava inferiyora baskının azaltılması sağlanır. Bu pozisyon venöz dönüşü artırıp, hipotansiyonun düzelmesine katkı sağlar. Maternal perfüzyonun artırılması için vazopresör ajanlar kullanılabilir. Dopamin gebelerde kullanılabilir vazopresör bir ilaçtır. Trombolitik tedavi olanağı yok, ya da kullanılması uygun değilse veya anne adayının kliniği çok ağırsa, olanak varsa cerrahi embolektomi yapılmalıdır. Bu riskli girişim öncesi olgunun klinik bulgularının stabilize edilmesi için ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) yararlı olabilir (40).

Gebelerde saptanan PTE'de de gerektiğinde, daha önce belirtilmiş olan indikasyonlarda vena kava inferiyor filtresi takılmalıdır (36). Geç gebelik döneminde gelişen ciddi embolilerde geçici filtre takılması, doğum sırasında heparini kesilen hastalarda antikoagülan tekrar başlanana kadar, nüksü engelleyebilir (41).

Gebelikle ilişkili VTE olgularının %20-50'sinde kalıtsal trombofilinin varlığı gösterilmiştir (42,43). Daha önce VTE öyküsü olup, olası predispozan etiyolojiler açısından tam bir araştırma yapılmamış olgularda, kalıtsal trombofililer ve antifosfolipid antikor varlığı araştırılmalıdır (34).

KANSER

Kanser ve VTE Riskleri

Kanser birçok yoldan tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Malign hücrelerden doku faktörü salgılanması, diğer proinflatuvar sitokinler, doğal koagülasyon inhibitörlerinin azalması (kazanılmış aktive protein C direnci gibi), azalmış fibrinolizis ve tümör hücreleri ile trombosit, monosit ve makrofajlar arasında artmış adhesiv etkileşimler, tromboz sürecinde önemli rol oynamaktadırlar (44). Kanser cerrahisi, immobilizasyon, tümörün direkt vasküler invazyonu, tümör kitlesi ya da lenfadenopatilerin vasküler yapıları dıştan basısı tromboz gelişmesine katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir (Tablo 3) (45-47).

Kanserli hastalarda tromboz riski genel popülasyona göre 4 kat, kemoterapi uygulananlarda yaklaşık 7 kat yüksek bildirilmiştir (48,49). Kanserli olguların %4-15'inde VTE gelişmektedir (50). İleri evre kanserlerde VTE gelişimi daha sıktır (51). Aynı zamanda tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının %20'ye yakın bir kısmına daha sonraki dönemlerde kanser tanısının konulduğu gösterilmiştir (52-56). Ancak bu hastalarda rutin kanser tarama testlerinin yapılması tartışmalıdır (57,58). Bu testlerin dikkatli öykü ve fizik muayene sonucu ciddi kanser kuşkusu bulunan VTE'li hastalarda yapılması önerilmektedir (59,60).

Kanserli Hastada VTE Tedavisi

Kanserle ilişkili VTE'nin prognozu kötü olduğu kadar nüks riski de yüksektir. Aynı zamanda bu hastalarda kanama riski de, hem hastalıklarının hem de kullanılan ilaçların etkisiyle, oldukça yüksektir. Genel VTE popülasyonu ile karşılaştırıldığında, kanserli VTE olgularında tedavi komplikasyonları daha sık görülmektedir. Bu nedenle antikoagülan tedavi dikkatle ve yakın takip altında yapılmalıdır (61,62).

Aktif kanser ile ilişkili VTE olgularında yüksek nüks riski nedeni ile antikoagülan tedavinin uzun süreli olarak uygulanması önerilmektedir (63,64).

Kansere ikincil DVT ya da PTE gelişen olgular ilk 3-6 ay, öncelikle kiloya göre ayarlanmış dozda DMAH ile tedavi edilip, daha sonra kanama riski düşük yada orta düzeyde ise kanser aktif olduğu sürece tedavi sürdürülmelidir (46,65,66). Kanama riski daha yüksek hastalarda, DMAH dozu bir ay sonunda yarıya indirilebilir. Kanser hastalarında herhangi bir DMAH'ın diğerine üstünlüğü yoktur (66). Ancak kanserli olgularda VTE tedavisinde DMAH'ler varfarine tercih edilmektedir.

Kanserli hastalarda DVT ve/veya PTE gelişen olgularla ilgili CLOT çalışmasında DMAH ile yapılan antikoagülan tedaviyle, varfarin kullananlara göre kesin nüks riskinin

Tablo 3. Kanserde venöz tromboembolizm riskini artıran faktörler

Risk kategorisi	Risk faktörleri
Hasta ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Yaş >75 Obezite VTE öyküsü Ek hastalıklar (enfeksiyon, trombofil, böbrek ve akciğer hastalığı) Performansı düşük olanlar (yatağa bağımlılık, dehidratasyon)
Kanserle ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Kanser histopatolojisi Kanserin yeri (pankreas, beyin, mide, akciğer, testis, jinekolojik kanserler, lenfoma, miyeloproliferatif ve metastatik kanserler) Evresi: ileri evre kanserlerde risk artar Taniya kadar geçen süre (risk ilk 3-6 ay içinde en fazla)
Tedavi ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Cerrahi girişim (≥60 dk'dan uzun süren operasyon, santral venöz kateter uygulaması) Kemoterapi, anti-angiyojenik ilaçlar, hormon tedavisi, eritropoezi uyaran ilaçlar Radyoterapi tedavisi
Kan değerleri ile ilişkili riskler (kemoterapi öncesi değerler)	<ul style="list-style-type: none"> Lökosit sayısı >11 x 10⁹/L Hemoglobin < 10g/dL Trombosit sayısı >350 x 10⁹/L

%8, rölatif riskin ise %52 azaldığı gösterilmiştir (67). Ayrıca varfarinin ilaç ve besinlerle etkileşimi, damar yolu sorunları, olası invaziv girişimler sırasında antikoagülan tedaviye ara verme problemleri, bulantı ve kusma, malnutrisyon ve hepatik fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle, kanserli hastalarda INR takibi ve doz ayarlanması da güçleşmektedir (68). Bu nedenlerden dolayı, kanserli olgularda gelişen akut semptomatik VTE'nin uzun süreli tedavisinde DMAH monoterapisi önerilmektedir (69-71).

Yeni oral antikoagülanların (YOAK) kanserli olguların VTE tedavisinde etkili olduklarına ilişkin az sayıda çalışma vardır. Olumlu sonuçlar alınmış olsa da henüz rutin kullanılmalarını önerebilecek güçlü kanıtlar yoktur.

Tablo 4'te kanserli VTE olgularında, 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorlama sistemi görülmektedir (72).

Aktif kanser varlığı ile ilişkili VTE gelişen olgularda, düşük riskli bulunan grupta 30 günlük mortalite %4,4 iken, yüksek riskli grupta %29,9 olarak bulunmuştur. Bu risk skorlaması özellikle, düşük riskli ve mortalite beklentisinin düşük olduğu gruptaki olguların ayaktan tedavi edilmesi kararının verilmesinde yardımcı olabilir (73).

Ayaktan izlenen kanser olgularında birçok kılavuzda rutin tromboz profilaksisi önerilmemekle beraber, yapılan son bir metaanalizde özellikle ayaktan KT uygulanan olgulara tromboprofilaksi uygulamasının VTE riskini azalttığı gösterilmiştir (73). Myeloma nedeni ile yoğun kemoterapi

alan ve kanama riski düşük olgularda, DMAH ya da varfarin ile profilaksi yararlı olabilir.

Hastanede tanı ya da tedavi amacıyla yatmakta olan aktif kanser olgularına, DMAH ile tromboz profilaksisi uygulanması önerilir (74). Kanser nedeni ile KT uygulanacak olgularda, Tablo 5'te verilen risk skorlaması uygulanarak, tromboz açısından riskli olguları önceden belirlemek olasıdır (75).

SAĞ ATRİYUMDA TROMBÜS

Akut PTE olgularının %4-8'inde, MD-BT anjiyografi veya ekokardiyografi sırasında sağ atriyal trombüs saptanmaktadır (76-82). Bu hastalara uygulanacak uygun tedavi konusu henüz netleşmemiştir. Bir çalışmada heparin, tromboliz veya embolektomi ile tedavi edilmiş 42 hastada 15 günlük mortalite her bir grup için yaklaşık olarak eşit oranlarda (%20-25 gibi) bulunmuştur (77).

Atriyal trombüslerin tiplendirilmesi, tedavi seçimi için kolaylık sağlamaktadır (83-85). *A tipi* atriyal trombüs, solucan benzeri ince, uzun ve mobil olup, genellikle yüksek riskli PTE olgularına eşlik eder ve yüksek mortalite riski taşır. MD-BT anjiyografi ile %100'e yakın tanı konular, eğer sağ ventrikül dilate olmamışsa inkomplet kontrast doluşu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar alınabilir (79). *B tipi* trombüs, immobil ve düşük erken mortalite riski taşır. Olguların %60'ında beraberinde PTE bulunmaz. Mobil olan *C tipi* atriyal trombüs en küçük grubu oluşturur, ancak sağ atriyal ve ventriküler akımı tıkama potansiyeli vardır.

Sistemik bir derlemede (177 hasta) sağ atriyal trombüs için trombolitik tedavi uygulanan grupta mortalite %11, buna karşılık yalnızca antikoagülan kullananlarda %29, cerrahi embolektomi olgularında %24 oranında saptanmıştır (84). Trombolitik tedavi uygulanan 16 olguda sağ atriyal trombüs, olguların tümünde 24 saat içinde kaybolmuş, 30 günlük sağkalım %100 olarak bildirilmiştir (80).

Foramen ovale açıklığının eşlik ettiği sağ atriyal trombüslü 88 hastada, benzer mortalite oranlarına (%14) rağmen, bu olgularda antikoagülanla tedavi edilen hastalarda, cerrahi embolektomiye göre çok daha yüksek oranda serabral inme bildirilmiştir (85). Bu grupta trombolitik kullanımında %36'ya ulaşan yüksek mortalite nedeniyle, cerrahi embolektomi önerilmektedir (85).

Sonuç olarak, A tipi atriyal trombüs varsa trombolitik tedavi, buna karşılık B tipi trombüs varsa tek başına antikoagülan tedavi, foramen ovale açıklığının eşlik ettiği olgularda

Tablo 4. Kanserli VTE olgularında 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorlama sistemi

Parametre	Odds ratio (%95 CI)	Puan
Metastaz varlığı	6,26 (3,92-9,99)	4
İmmobilizasyon	3,29 (2,32-4,66)	2
Yaş >80	2,06 (1,38-3,08)	1
Kalp hızı ≥ 110 /dk	1,68 (1,19-2,39)	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	2,00 (1,25-3,20)	1
Vücut ağırlığı <60 kg	1,51 (1,02-2,25)	1

Düşük risk: <2, Orta risk: 2-4, Yüksek risk: 5-7, Çok yüksek risk: >7

Tablo 5. Kemoterapi ile ilişkili tromboz gelişimi açısından risk skorlaması

Hasta özellikleri	Risk skoru
Kanser bölgesi	
- Çok yüksek risk: Mide, pankreas	2
- Yüksek risk: Akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis	1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350.000/mm^3$	1
KT öncesi hemoglobin düzeyi <10 g/dL	1
KT öncesi lökosit >11000/mm ³	1
Vücut kitle indeksi $\geq 35 kg/m^2$	1

Yüksek risk: ≥ 2 , Orta risk: 1-2, Düşük risk: 0

ise öncelikle cerrahi embolektomi daha uygun tedavi seçeneği olarak görünmektedir (86). C tipi atriyal trombüsler eğer aşırı derecede büyükse ve sağ atriyal veya ventriküler akımı engelliyorsa, yine cerrahi embolektomi önerilir (86).

KAYNAKLAR

- Kim V, Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:839-59.
- Browse NL, Thomas ML. Source of non-lethal pulmonary emboli. *Lancet* 1974;1:258-9.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thrombembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:203-12.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627-44.
- Knight M (on behalf of UKOSS). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453-61.
- Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;134:240-5.
- Virkus RA, Løkkegaard E, Lidgaard L, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014;9:e96495
- Lee MY, Kim MY, Han JY, et al. Pregnancy-associated pulmonary embolism during the peripartum period: An 8-year experience at a single center. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:260-5.
- Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
- Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev* 2014;28:123-33.
- Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, et al. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. *J Pharm Pract* 2014;27:243-52.
- Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Increased activation of blood coagulation in pregnant women with the Factor V Leiden mutation. *Thromb Res* 2014;134:837-45.
- Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J* 1969;4:2013.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
- The Acute Management of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green Top Guideline no 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e691S-736S.
- Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* 2011;153:698-708.
- Ercan S, Ozkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;5:1-5.
- Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
- To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:222-3.
- Damilakis J, Perinakis K, Prassopoulos P, et al. Conceptus radiation dose and risk from chest screen-film radiography. *Eur Radiol* 2003;13:406-12.
- Fidler JL, Patz Jr. EF, Ravin CE. Cardiopulmonary complications of pregnancy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:937-42.
- Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;17:2554-60.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-5.
- Shahir K, Goodman LR, Tali A, et al. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:214-20.
- Brent RL, Gorson RO. Radiation exposure in pregnancy. In: Moseley RD et al, eds. *Current problems in radiology*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1972:1-48.
- International Commission on Radiation Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 2000;3-41.
- Bourjeily G, Paidas N, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
- Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al, PIOPED III Investigators. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
- Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
- Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Anti-thrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1-457.e21.
- Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no. 37. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
- ACOG. Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin; 2011.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401-28.
- Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
- Gregory S, Ahearn GS, Hadjiiladis D, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy. Successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002;162:1221-7.
- Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-41.
- Stefanovic BS, Vasiljevic Z, Mitrovic P, et al. Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism 12 hours after

- cesarean delivery despite contraindication? *Am J Emerg Med* 2006;24:502-4.
40. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91:728-32.
 41. Baglin TP, Brush J, Streff BM. Guidelines on the use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134:590-5.
 42. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756-66.
 43. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2003;90:77-85.
 44. Sood SL. Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2009;16:378-85.
 45. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014;21:e504-14.
 46. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014;21:134-43.
 47. Lyman GH, Alok A, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189-204.
 48. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
 49. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2005;293:715-22.
 50. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:670-96.
 51. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
 52. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and the risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-82.
 53. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2208-15.
 54. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995;74:1428-31.
 55. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2199-207.
 56. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991;114:545-51.
 57. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;31(Suppl 1):37-9.
 58. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
 59. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997;78:121-5.
 60. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876-81.
 61. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J* 2002;115:257-60.
 62. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
 63. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419-94.
 64. Akl EA, Labedi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD006650.
 65. Goldhaber ZS, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-46.
 66. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev* 2014;28:1-8.
 67. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
 68. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
 69. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl 6):454-545.
 70. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
 71. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi85-92.
 72. Exter PL, Gomez V, Jimenez D, et al. A Clinical Prognostic Model for the Identification of Low-Risk Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism and Active Cancer *Chest* 2013;143:138-45.
 73. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Systematic Review* 2012:CD008500.

74. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology* 2012;2012:626-30.
75. Khorana AA, Kudere NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
76. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.
77. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99:2779-83.
78. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology* 1996;87:169-74.
79. Mansencal N, Attias D, Caille V, et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2011;21:240-5.
80. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, et al. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051-3.
81. European Working Group on Echocardiography. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989;10:1046-59.
82. Finlayson GN. Right heart thrombi: consider the cause. *Can J Cardiol* 2008;24:888.
83. Ruiz-Bailen M, Lopez-Caler C, Castillo-Rivera A, et al. Giant right atrial thrombi treated with thrombolysis. *Can J Cardiol* 2008;24:312-4.
84. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;121:806-14.
85. Fauveau E, Cohen A, Bonnet N, et al. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:637-44.
86. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014;69:174-80.