

## Gebelikte tromboembolik hastalıklara tanısal yaklaşım

### The Management of Thromboembolic Diseases in Pregnancy

Zehra Yaşar, Fahrettin Talay

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

#### Özet

Gebelik ve postpartum dönem venöz tromboemboli (VTE) için kanıtlanmış risk faktörüdür. Günümüzde pulmoner emboli (PE) gebelik ile ilişkili ölümlerin önemli nedenlerindedir ve anne ölümlerinin %20'sini oluşturmaktadır. Her 10 derin ven trombozundan (DVT) birinde PE geliştiği bilinmektedir. VTE tanısı semptomların ve bulguların gebeliğin beklenen fizyolojik değişiklikleriyle benzer olması nedeniyle oldukça zordur. Gebelikte VTE tanısının gecikmeden konması ve uygun tedavinin düzenlenmesi gebenin ve fetusun komplikasyonlardan korunması için hayati önem arz eder. Tanısal işlemler sırasında oluşabilecek radyasyon maruziyeti de doğru görüntüleme yönteminin uygulanmasının önemini göstermektedir. Bu derlemede gebede karşılaşılabileceğimiz tromboembolik hastalıklara tanısal yaklaşım basamakları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Tromboembolik Hastalıklar.

#### Abstract

Pregnancy and postpartum period are well-established risk factors for venous thromboembolism (VTE). Currently pulmonary embolism (PE) is a leading cause of pregnancy related mortality and responsible for 20 percent of maternal deaths. PE is known to occur in one of every 10 deep vein thrombosis (DVT). The clinical diagnosis of VTE is challenging because of the overlap of signs and symptoms between physiologic changes and development of PE or DVT. Accurate and early diagnosis is important in pregnancy to prevent fetus and pregnant from complications. And also accurate imaging is essential because of the anxieties relating to fetal radiation exposure during diagnostic procedures. In this review diagnostic algorithm of VTE discussed for accurate and reliable management in pregnancy.

**Keywords:** Pregnancy, Thromboembolic Diseases.

#### Giriş

Gebelik venöz tromboemboli için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. VTE yaklaşık olarak 1600 gebelikte 1 görülür (1). Gebelikte VTE yalnız alt ekstremite derin ven trombozu (DVT) şeklinde görülebileceği gibi pulmoner emboli (PE) ile birlikte görülebilir. Gebe olmayan aynı yaştaki kadınlara göre gebelerde VTE 4-50 kat daha fazla görülür (2). Postpartum dönemde ise antepartum döneme göre yaklaşık 5 kat, gebe olmayanlara göre 15-25 kat fazla izlenmektedir. Gebelikte semptomatik DVT oranının %0.05 – 0,3 olduğu ve her 10 DVT'den birinde pulmoner emboli (PE) komplikasyonu geliştiği bildirilmiştir (3). PE anne ölümü nedenleri arasında 6. sırada olup, maternal mortalitenin %20-30'undan sorumludur (4). Bu yüzden pulmoner emboliye bağlı anne ölümlerini önlemede, VTE saptanması ve zamanında antikoagulan tedavi başlanması hayati önem taşımaktadır.

#### Risk Faktörleri

Gebelik fizyolojisi zaten VTE ve PE için başlı başına bir risk faktörüdür. Virchow triadı olarak tanımlanan hiperkoagülabilité, vasküler hasar

ve staz gebelikte gelişen fizyolojik değişikliklerle birlikte ortaya çıkmaktadır. Gebelikte, hormonal değişim sonucu venöz kapasitedeki artış, uterusun venöz yapıları mekanik basısı ve immobilité staza neden olur. 25 ve 29. haftalar arasında ve doğumdan 6 hafta sonrasında bacaklardaki venöz akım hızında yaklaşık %50 azalma tesbit edilmiştir (5). Aynı zamanda erken postpartum periyotta görülen artmış VTE riski doğum ile bağlantılı olan vasküler hasar ve uteroplesental yüzey değişiklikleri ile de ilişkilidir. Forceps, vakum uygulaması, sezaryen doğum vasküler intimal hasarı arttırabilir (1).

Gebelik, trombojenik özelliğindedir. Hiperkoagülasyon doğum ve sonrasında anneyi kanamadan korumak için gereklidir. Koagülasyon faktörlerinden VII, VIII, X ve von Willebrand faktör ile fibrinojen artar. Serbest protein S, bağlayıcı proteininin artmasına bağlı azalır. Plazminojen aktivatör inhibitör tip I düzeyi 5 kat artar. Sonuç olarak, prokoagülanlar ile antikoagülanlar arasındaki denge değişimi nedeniyle trombojenik özellik artar (6).

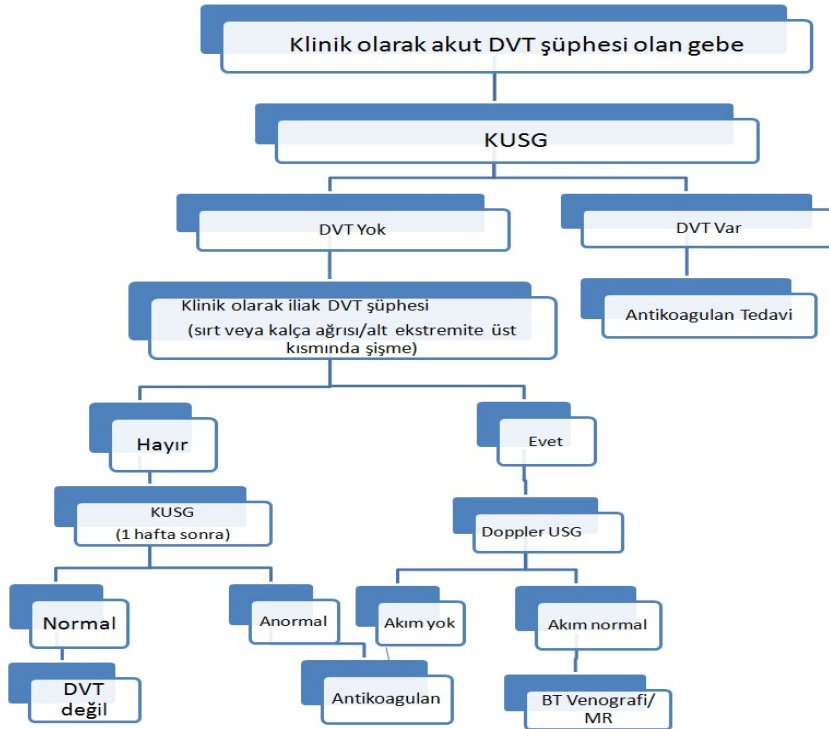


Tüm gebelerde aynı fizyolojik mekanizmaların sözkonusu olduğunu düşünürsek, VTE gelişen gebelerde bunu kolaylaştıran risk faktörleri mevcuttur. Gebeliğin her evresinde gebe olmayan aynı yaş popülasyona göre VTE oranı fazla olsa da postpartum dönem en riskli periyoddur. Risk faktörlerini antepartum ve postpartum olarak ayırırsak antepartum dönemde çoğul gebelik, variköz venler, üriner sistem enfeksiyonu, diyabet, sezaryen dışında 3 günden fazla olan hospitalizasyon, vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması ve ileri anne yaşı (≥35) ön plana çıkan risk faktörleri iken; postpartum dönemde sezaryen doğum, komorbiditeler (variköz venler, kardiyak hastalıklar vs), vücut kitle indeksinin 25 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması, erken doğum, obstetrik kanama, ölü doğum, ilerlemiş anne yaşı, hipertansiyon ve sigara öne çıkan risk faktörleridir (7). Gebelerde trombofilik genetik risk faktörleri bulunması da DVT riskini belirgin olarak arttırmaktadır. ACCP (The American College of Chest Physicians ) kılavuzuna göre, gebelikte DVT gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde kalıtsal trombofilik bulunmakta (4). Yapılan çalışmalarda gebelerde Faktör 5 Leiden mutasyonu riskinin 3 kat (8),

Antitrombin 3, Protein C ve Protein S eksikliği riskinin 8 kat (9), bilinen antifosfolipid sendromu riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir (10).

Gebelerde gelişen DVT'de anatomik lokalizasyonda da bazı farklar bulunmaktadır. Normalde, DVT'nin sol alt ekstremitede görülme oranı %55 iken, gebelerde bu oran %80-90'a çıkmaktadır. Bunun, sağ iliak arter ve ovarian arter ile büyümüş uterusun sol iliak vene bası yapmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İliyofemoral bölgede gelişen DVT gebe olmayan kadınlarda %9, gebelerde ise %70 oranında saptanmıştır. İliyofemoral DVT'ler kopmaya ve kan yoluyla hareket etmeye daha yatkındır, bu da PE riski açısından oldukça önemlidir. Bunun yanında, gebelerde DVT'nin pelvik venlerde görülme oranı normal popülasyona göre daha fazladır. Fakat prevalansı tam olarak bilinmemektedir (11).

**Şekil 1:** Gebelikte derin ven trombozu şüphesi olan hastaya yaklaşım.



KUSG: kompresyon ultrasonografi, DVT: Derin ven trombozu MR: Manyetik Rönenans Görüntüleme.

## TANI

Gebelikte VTE tanısının konulması genellikle zordur. Tanı zorluğunun sebebi VTE semptomlarının gebelikte gelişen semptomlarla karışmasından ve ebeveyn ve klinisyenlerin fetusun küçük miktarlardaki iyonizan radyasyona bile maruz kalmasını istememelerinden kaynaklanmaktadır. Gebelikte görülen hemodinamik değişikliklerden kaynaklanan semptomlarla VTE'nin semptomlarını ayırt edebilmek gerekmektedir. Bacakta şişme ve rahatsızlık, dispne (%70), takipne, taşikardi gebelikte sık karşılaşılan yakınma ve bulgulardır. Alt ekstremitelerde ağrı, şişlik ve/veya eritem, ısı artışı, hassasiyet olduğunda DVT düşündürür. Tüm bacakta şişlik ve/veya alt abdomen, kalça ve sırt ağrısı olduğunda iliak ven trombozu açısından da dikkatli olunmalıdır. Nefes darlığı şikayeti de gebelik ilerledikçe artmaktadır. Özellikle nefes darlığının olağan dışı artması ve DVT semptomlarının eşlik etmesi PE açısından önemli ipuçlarıdır. Gebede akut gelişen dispne, plöretik ağrı ve hemoptiziden biri veya birkaçı görüldüğünde PE açısından uyanık olunmalıdır. Gebelikte tromboembolik hastalık tanısına giden yol, öncelikle klinik kuşkudan geçmektedir.

Klinik olasılık belirlenmesi yada tahmini için kullanılan skorlama sistemleri gebelerde daha dikkatli değerlendirilmelidir. Aktif kanser, geçirilmiş cerrahi genç sağlıklı gebede nadirken, alt ekstremitte ödemi gibi semptomlar gebeliğe bağlı saptanabilir. Amerikan toraks derneği ve torasik radyoloji derneğinin 2011 yılında yayınladıkları kılavuzda Wells Modeli ve Cenevre Kriterleri gibi klinik olasılık skorlarının gebe hastalarda onaylanmadığı bildirilmiştir (12). Fakat Cutts ve ark. tarafından yayınlanan Wells kriterlerinin ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile korele edildiği 183 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada ise modifiye Wells kriterlerinin sensitivite ve negatif prediktif değeri %100'e yakın bulunmuştur (13). Bu tür modifiye Wells kriteri olarak yapılandırılmış klinik modeller gebelikte yararlı olabilir, fakat daha ileriye dönük değerlendirmeler gerekmektedir.

DVT tanısında kullanılması önerilen LEFt Klinik olasılık kuralı ise gebelerde DVT'nin sol taraf ağırlıklı olarak görülmesi gerçeği üzerine dayandırılmıştır. Üç objektif kriter DVT'yi yüksek oranda ön gördürür. Bunlar sol bacakta semptomların olması (L), baldır çapları arasında  $\geq 2$  cm üzerinde fark olması (E) ve ilk trimesterde ortaya çıkmasıdır (Ft). Gebelerde bu kriterlerden 0, 1, 2 ya da 3 tanesinin varlığında sırası ile DVT saptanma yüzdesi 0, 16 ve 58'dir (14). DVT'nin dışlanması henüz tek başına standart test olarak kullanılmamaktadır ve klinik pratikte kullanılması için daha geniş popülasyonlarda ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Labaratuvar Tetkikleri

Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer düzeyleri, DVT ve PE tanısında kullanılmaktadır. Gebe olmayan olgularda D-dimer düşüklüğü klinik olasılık skorları veya kompresyon ultrasonografisi ile kombine edildiğinde DVT ve PE tanısını yüksek oranda dışlanmasına yardımcı olur. Gebelerde negatif prediktif değeri yüksek olmasına rağmen, pozitif prediktif değeri düşüktür. D-dimer seviyesi gebelik sırasında fizyolojik olarak yüksektir. Gebelik boyunca değeri gittikçe artar, doğum ve erken postpartum döneminde zirve yapar. Fakat bu periyodlara ait belirlenmiş referans değerleri yoktur. Gebeliğin ilk 20 haftasında hastaların %50'de D-Dimer düzeyinin yüksek olabileceği belirtilmektedir. Dolayısıyla bu periyoddaki hastalarda negatif D-Dimer seviyesi DVT ve PE'nin dışlanmasında kullanılabilir. Kovak ve ark. yaptığı çalışmada tromboembolik hastalık tesbit edilen gebelerde daha yüksek D-dimer düzeyleri saptanmıştır. Bu değerlerin tanıda klinisyene kolaylık sağlayabileceği ve erken tanıda yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte daha yüksek cut-off değerleri kullanabilmek için geniş çapta prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (15). Gebelikteki düşük sensitivite ve spesifitesi göz önüne alındığında yüksek D-dimer VTE için diagnostik değildir. Düşük olması ise sadece VTE şüphesini azaltır, fakat dışlatmaz.



Arterial kan gazları değerlendirildiğinde, solunumsal alkaloz hem gebelikte hem PE de görülebilen ortak bulgudur. Normal akciğer grafisi ile birlikte hipoksemi gebelikte PE klinik şüphesini arttırmalıdır. Gebelikte 3. Trimesterde sırtüstü konumdayken parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) daha düşük olabileceği için, arteriyel kan dik konumdayken alınmalıdır.

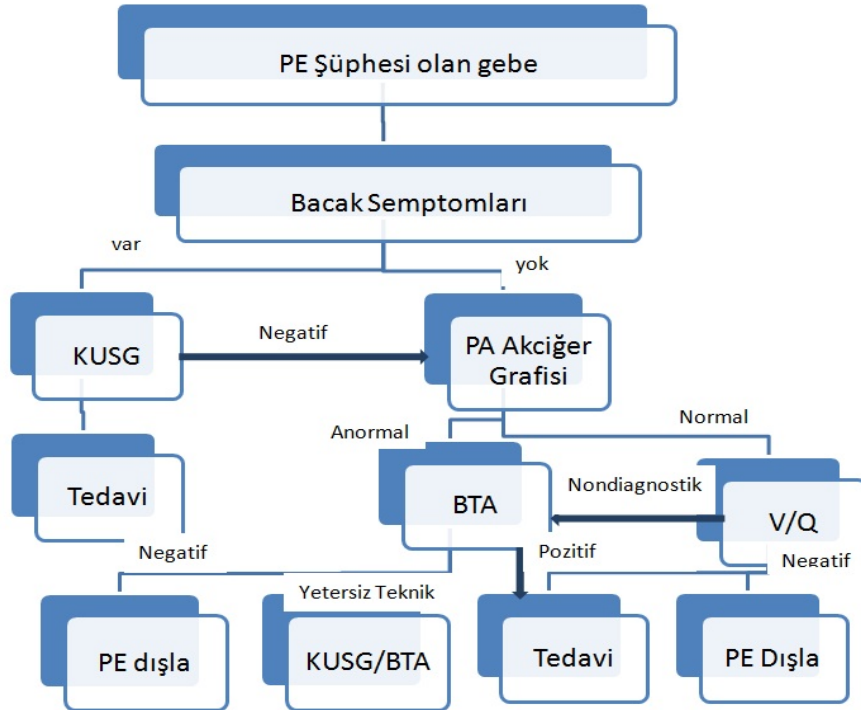
### Radyolojik Tetkikler

DVT tanısında kompresyon ultrasonografide proksimal venlerdeki azalan kompresibilite tanı koymada yardımcı olur. Gebelerde de proksimal ven trombozu için yüksek sensitivitesi (%95) ve spesifitesi (>% 95) vardır (16). Gebelerde doppler ultrasonografi ile sol lateral dekübit pozisyonda solunum ve Valsalva manevrası ile akımdaki normal varyasyonların izlenmemesi izole iliak ven trombozunu da düşündürmelidir. Trombus saptandığında antikoagulan tedavi hemen başlanmalıdır. PE'den şüphelenilen gebelerde, DVT semptom ve bulguları varsa, bilateral alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi önerilir. Pozitif saptanırsa antikoagulan verilir. Eğer negatifse

ileri inceleme gerekir. DVT semptom ve bulguları yoksa, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi yerine toraks incelemelerine öncelik verilebilir (12). Pelvik ve kalf ven trombozu tanısı için kompresyon ultrasonografisinin sensitivitesi düşüktür (17). Kalf venlerinde tromboz şüphesi varlığında seri kompresyon ultrasonografisi (3. ve 7. gün) tanıda yararlıdır (18).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) femoral ve pelvik trombusleri saptamada kullanılabilir. Gebe olmayan popülasyonda sensitivitesi yaklaşık olarak %100 oranında bildirilmiştir, fakat gebelikte karşılaştırmalı çalışma olmadığı için güvenilirliği kanıtlanmamıştır (19). Venografi ise gebe olmayan popülasyonda altın standarttır. Gebelikte güvenlik açısından çalışmalar yetersizdir. Fetüse ionize radyasyon riski, femoral ven kanulizasyonunun zorlukları ve abdominopelvik koruma ile iliofemoral trombus saptamadaki düşük sensitivitesi, aynı zamanda alternatif tanı yöntemlerinin varlığı kullanılabilirliğini azaltmıştır (16).

Şekil 2: Pulmoner emboli şüphesi olan hastaya yaklaşım.



KUSG: kompresyon ultrasonografi, BTA: BT anjiyografi, V/Q: ventilasyon perfüzyon sintigrafisi PE: Pulmoner emboli

DVT tanı algoritmasını özetlersek, gebede akut olarak DVT şüphesi olduğunda öncelikli seçilecek tanı yöntemi kompresyon ultrasonografisidir. İlerlemiş gebeliklerde hasta sol lateral dekübit pozisyonunda yapılmalıdır. Pozitif saptanırsa antikoagulan tedavi hemen başlanmalıdır. Negatif test gebede DVT tanısını dışlatmaz. Yüksek klinik olasılık var ise (iliak ven trombozunu düşündüren kalça ve bacakta şişlik gibi) iliak ven trombozunu aydınlatmak için doppler USG yapılabilir. Venöz akım hızının yokluğu antikoagulan tedavi endikasyonudur. Akımda değişiklik tesbit edilmemesine rağmen yüksek klinik olasılık varsa ileri tetkik için BT venografi ya da MRI seçilebilir. Bu süreçte hastaya ampirik antikoagulan tedavi önerilir. Gebede düşük klinik olasılık varsa ampirik antikoagulan vermeden 3. ve 7. gün yapılan seri ultrasonografisi ile takip edilir. Eğer yapılamıyor ise alternatif olarak D-dimer seviyelerine bakılabilir. D-dimer 500 ng/mL'den (ELİSA) düşük ise DVT dışlanabilir. Kompresyon ultrasonografisi ve MRI ile radyasyon maruziyeti söz konusu değilken kontrastlı venografi ile anne ve fetüsün radyasyona maruz kalabileceği de gözönünde tutulmalıdır (Şekil 1).

Pulmoner emboli şüphesi olan gebelerde tanı için kullanılacak görüntüleme yöntemlerinden birinin diğerine üstünlüğünü gösteren güçlü kanıtlar mevcut değildir. Tercih hekimin insiyatifine, hasta tercihine, komorbiditelere ve potansiyel toksisitelere göre yapılmalıdır. Pulmoner emboli şüphesi olan gebelerde Kompresyon ultrasonografisi, gebeyi ve fetusu radyasyon maruziyetinden korumak için ilk basamak tetkik olarak düşünülmelidir. Kompresyon ultrasonografisi ile tromboz saptanmadı ise posteroanterior akciğer grafisi ilk basamak tanı yöntemi olarak seçilmelidir (12). Hiçbir akciğer radyoloji bulgusu PE için sensitif yada spesifik değildir. Fakat alternatif tanıları dışlar ve ileri görüntüleme seçiminde yol gösterir. PE şüphesi olan gebelerde, normal akciğer grafisi mevcut ise bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) den önce ventilasyon / perfüzyon (V/P) sintigrafisi ilk seçilecek tanı yöntemi olarak önerilmektedir (12). PE şüphesi olan 304 gebede, gebelikte ve postpartum dönemde yapılan çalışmada akciğer grafisi normal olan grupta V/P (%90) ile

kesin tanısal sonuç elde etme oranı BTPA'dan (%70) daha yüksek olarak saptanmıştır (20). PE şüphesi olan gebelerde V/P sintigrafisi sonucu halen şüphe sürüyor ise yalnız klinik takip yerine ileri tanısal değerlendirmeye devam edilmesi önerilmektedir. İleri inceleme yapılmaya karar verirse de ilk tetkik olarak BTPA tercih edilmelidir (12).

PE şüphesi olan gebelerde, akciğer grafisinde lezyon mevcut ise V/P sintigrafisinden önce BTPA ilk seçilecek tanı yöntemi olarak önerilmektedir. Cahill ve ark. akciğer grafisinde lezyon saptanan gebelerde BTPA (%16,4) ile karşılaştırıldığında V/P (%40) göre daha düşük tanısal orana sahiptir (20). MR anjiyografinin gebelerde kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Fetus üzerinde gadoliniumun uzun dönem etkileri net olmadığından rölatif olarak kontrendikedir (21). PE şüphesi olan gebede tanısal yaklaşım algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.

### **Radyasyon Maruziyeti**

Fetal maruziyet değerlendirildiğinde fetüs açısından  $\leq 50$  mGy altında maruziyet önemsiz kabul edilir. Günlük hayatta bir bireyin maruz kaldığı çevresel kaynaklı radyasyon dozunun her yıl için 2,7 mSv olduğu ve dokuz ay boyunca fetüs için bu doz yaklaşık 1mGy eşdeğer olduğu bildirilmiştir (22). V/P sintigrafisinin mi yoksa BTPA daha güvenilir olduğu üzerine konsensus yoktur. Her ikisi için ölçülen değerler gebelik boyunca alınan 0,5-1 mSv (1mGy) eşdeğer ya da daha düşüktür (22). 100 mGy altındaki fetal dozlarda gebelik sonlandırılması düşünülmez. Annede meme ve akciğer kanseri radyasyonla ilişkili mortalite ile bağlantılı olarak daha yüksek risk mevcuttur. Fakat yapılan çalışmalarda 200 mGy altında meme kanseri riskinde artış saptanmamıştır (23). Memenin maruz kaldığı radyasyon dozu yaklaşık V/P'de 0,28 mGy ve BTPA' da ise  $< 20$  mGy' dir (23). BTPA, V/P sintigrafisine göre daha az fetal radyasyon dozu (0,130 mGy-0,74 mGy) verirken daha yüksek maternal radyasyon dozu verir (7,3 mGy-0,9 mGy) (24, 25). Akciğer radyolojisi, V/P, pulmoner anjiyografi birlikte yapıldığında 0,5 mSv dan daha az fetal radyasyon dozu verir. Bu belirgin fatal anomali

yapacak dozun çok altındadır (24, 25). BTPA ve V/P sintigrafisi radyasyon dozunu azaltmak için modifiye edilmelidir.

İyonize kontrast maddenin fetus üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. İyonize kontrast madde yada gadolinium intravenöz verildikten sonra placentaya oradan amniyotik sıvıya ve fetal dolaşıma geçer (26). Neonatal hipotiroidizm açısından 344 BTPA yapılan gebelerde doğumda bebekte normal tiroksin düzeyleri saptanmıştır (27). Teratojeniteyi gösteren hayvan deneyi mevcut olmadığı için iyonize kontrast maddeler FDA tarafından Kategori B olarak değerlendirilmektedir. Gadolinium kullanımında fetal teratojenite tesbit edilmemiştir. Fakat yüksek dozlarda ve uzun maruziyetlerde hayvan deneylerinde teratojenite tesbit edilmiştir. Bu yüzden FDA tarafından Kategori C olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak gebelikte VTE riski tesbit edildiğinde algoritmalara bağlı olarak en az radyasyon maruziyeti olan tetkikten başlayıp sistematik bir şekilde hastaya yaklaşılmalıdır. Gebeye hem kendisi hem de fetus için oluşabilecek radyasyon maruziyeti risklerinin anlatılmasının yanısıra VTE tanısı atlandığında oluşabilecek riskler hakkında net bir şekilde bilgilendirilmelidir. İşlemlerden önce mutlaka hastadan onay formu alınmasına dikkat edilmelidir. Bu algoritmaların doğrulanması, radyasyon ve kontrast maddenin fetus ve gebe üzerine etkilerinin netleşmesi için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. The New England journal of medicine. 2008;359(19):2025-33.
2. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Critical care medicine. 2005;33(10 Suppl):S294-300.
3. Pillny M, Sandmann W, Luther B, Muller BT, Tutschek B, Gerhardt A, et al. Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: indications for and results of thrombectomy. Journal of vascular surgery. 2003;37(3):528-32.
4. Mac KAP, Berg CJ, Liu X, Duran C, Hoyert DL. Changes in pregnancy mortality ascertainment:

United States, 1999-2005. Obstetrics and gynecology. 2011;118(1):104-10.

5. James AH, Abel DE, Branciazio LR. Anticoagulants in pregnancy. Obstetrical & gynecological survey. 2006;61(1):59-69; quiz 70-2.
6. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best practice & research Clinical haematology. 2003;16(2):153-68.
7. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Blood. 2013;121(19):3953-61.
8. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Best practice & research Clinical haematology. 2003;16(2):243-59.
9. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. Annals of internal medicine. 1996;125(12):955-60.
10. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. Obstetrics and gynecology. 1992;80(4):614-20.
11. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010;182(7):657-60.
12. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boieselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(10):1200-8.
13. Cutts BA, Tran HA, Merriman E, Nandurkar D, Soo G, DasGupta D, et al. The utility of the Wells clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis. 2014;25(4):375-8.
14. Chan WS, Spencer FA, Lee AY, Chunilal S, Douketis JD, Rodger M, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2013;185(4):E194-200.
15. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer



with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2010;148(1):27-30.

16. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1991;165(3):625-9.

17. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of internal medicine.* 1998;129(12):1044-9.

18. Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, Cranley RD, Spirtoff K, Cranley JJ. Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *Journal of vascular surgery.* 1991;14(5):618-23.

19. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, Owen RS, Carpenter JT, Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *Journal of vascular surgery.* 1993;18(5):734-41.

20. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstetrics and gynecology.* 2009;114(1):124-9.

21. International Conference on Harmonisation; draft guidance on E2F Development Safety Update Report; availability. Notice. *Federal register.* 2008;73(151):45462-3.

22. Hughes JS, Watson SJ, Jones AL, Oatway WB. Review of the radiation exposure of the UK population. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection.* 2005;25(4):493-6.

23. Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed).* 2005;331(7512):350.

24. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2000;21(16):1301-36.

25. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet.* 2010;375(9713):500-12.

26. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK, Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstetrics and gynecology.* 2008;112(2 Pt 1):333-40.

27. Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, Alleyne TC, Woodfield CA, Chen KK. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to

iodinated contrast medium in utero. *Radiology.* 2010;256(3):744-50.

