

임신 중 혈전색전증

박 준 철 | 계명대학교 의과대학 산부인과

Thromboembolism in pregnancy

Joon Cheol Park, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Pregnancy-related venous thromboembolism (VTE) is one of the leading causes of maternal morbidity and mortality, developed in the antenatal and postpartum periods of pregnancy. The incidence of VTE during normal pregnancy is four- to six-fold higher than in the general reproductive aged female population. Physiologic changes such as hypercoagulable state, decreased venous capacitance, and reduced venous blood flow due to mechanical obstruction from gravid uterus compromise this condition. The prominent risk factors for VTE are thrombophilia, history of circulatory disease and previous VTE, preeclampsia and related disorders, and Cesarean section. In case of suspicion of VTE, prompt diagnosis and management are needed with the caution of potential adverse effects on the fetus. Low molecular weight heparin treatment is preferred due to better safety, more consistent bioavailability, ease of administration, lower risk of drug-related osteoporosis and thrombocytopenia and easier monitoring. For pregnant women with acute VTE, adjusted-dose subcutaneous low molecular weight heparin should be administered antenatally and continued for at least 6 weeks postpartum. For prevention of VTE, mechanical prophylaxis such as physiotherapy, exercise, compression stockings, and intermittent pneumatic compression devices could be used. Thromboprophylaxis should also be considered for pregnant subjects with certain risks such as carriers of molecular thrombophilia or previously experienced VTE.

Key Words: Pregnancy; Thromboembolism; Low-molecular-weight heparin; Thromboprophylaxis

서론

임신 중 혈전색전증은 1,000분만당 0.7-1.7 정도 발생하며, 이중 80%가 심부정맥혈전이고, 폐색전증 등이 20%를 차지한다. 최근 메타분석 결과, 임신 중 혈전색전증 발병 시 사망률은 0.68%이며 재발률은 4.27%였다[1]. 따라서 혈전

색전증은 모성사망의 중요한 원인으로, 모성사망의 10% 정도를 차지하여 10,000분만당 1.1-1.5명의 사망률을 보인다[2,3]. 혈전색전증의 발병위험은 임신기간 동안 4-5배 증가하며, 특히 분만 후 3개월간은 20-80배까지 증가한다[4]. 그 기전으로는 임신 중 혈액응고인자 VII, VIII, X 등이 증가하는 반면, 용해인자인 S 단백질 등은 감소하기 때문이며, 임신 중 크기가 증가된 자궁으로 인하여 골반 내 혈관이 눌러 혈액순환이 저해되고, 혈장량의 증가로 정맥저류가 심해지기 때문이다. 이러한 생리적 변화 이외에도 다태임신으로 자궁 크기가 더욱 커지거나, 임신중독증이나 제왕절개로 인한 혈관 손상이 발생하는 경우도 위험인자가 될 수 있다. 선천적 또는 후천적 혈전성향증이 있거나, 이전에 혈전이 발병한 과거력이 있는 경우, 순환기계 질환, 비만, 외상 등의 위

Received: November 20, 2015 **Accepted:** December 8, 2015

Corresponding author: Joon Cheol Park
E-mail: jcpark@dsmc.or.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혈인자가 있는 경우 그 위험은 더욱 증가하게 된다[5]. 혈전성향증은 반복유산과 관련하여 많은 연구가 진행되었으며, 임신으로 인한 생리적 변화에 부가적으로 혈전 발생위험을 증가시킴으로써 태반관류를 저해하고 자연유산 및 태아의 성장지연을 유발한다[6]. 최근에는 반복유산 치료를 위해서 뿐만 아니라 모체의 심부정맥혈전을 감소시키기 위해 예방적 헤파린 치료가 시도되고 있다[7]. 본 종설에서는 임신 중 혈전색전증의 진단 및 치료, 위험인자 및 예방적 치료효과에 관하여 살펴보고자 한다.

임신 중 혈전색전증의 진단

혈전색전증의 약 50%는 임신기간 중 일어나고, 50%는 분만 후 산욕기 동안 발생한다. 하지부종, 빈맥, 빈호흡, 호흡곤란 같은 혈전색전증의 전형적인 증상들은 정상 임신에서도 흔히 발생할 수 있는 증상들이라 진단에 어려움을 준다. 비임신 시에는 주로 종아리 정맥에 발생하는 데 비하여, 임신 중 심부정맥혈전증은 주로 근위부 특히 좌측 좌골정맥에 흔히 발생한다[3]. 이는 좌측 좌골정맥이 우측 좌골동맥을 교차하여 지나갈 때 임신 자궁에 눌려서 발생하는 것으로 생각되고 있다. 한쪽 다리만 붓고 동통을 호소하거나, 호흡곤란, 흉통을 호소할 경우 진단을 위한 검사를 신속히 진행하여야 한다. 또한 임신 중 좌골정맥 혈전 발생시에는 골반이나 둔위부 동통을 호소할 수 있고, 체외수정 시술 후 내경정맥에 혈전 발생 시에는 목 부위에 동통을 호소할 수 있어 주의 요한다[8].

D-dimer 검사는 혈전색전증의 선별검사로서 유용하여, D-dimer가 정상인 경우 혈전증 가능성을 배제할 수 있다. 그러나 D-dimer는 정상 임신에서도 증가될 수 있어, 임신 중 진단 효용성은 논란의 여지가 있다[9,10]. 임신기간 중 서서히 증가하여 분만 이후 정상화되므로 임신 분기별 정상치를 고려하여 판단하여야 한다[2]. 특히 임신중독증이 있는 산모에서 유의하게 증가되나, 임신 합병증 발생과는 특별한 관련이 없었다고 한다[11]. 한 연구에서 D-dimer 3.2 µg/mL를 기준으로 할 때 양성예측률 7.4%, 음성 예측률 95.5%로

서, 3.2 µg/mL 이상인 경우 초음파검사에서 혈전이 발견될 가능성이 높으며 폐색전증 발생에 주의하여야 한다[12].

혈전색전증이 의심되는 경우 우선 시행할 영상검사는 하지 초음파검사이다. 초음파검사에서 혈전이 발견되지 않는 경우 도플러검사를 병행하며, Duplex 초음파검사 시 근위부 정맥에 발생한 혈전의 경우 민감도 97%, 특이도 94%로 보고되었으나, 원위부 정맥의 경우 민감도 36%로 제한적이다[2]. 임상적으로 원위부 정맥 혈전이 의심되나 초음파에 발견되지 않는 경우 반복적 검사가 필요하다. 이는 혈전이 근위부로 확대되면서 발견 가능성이 높아지기 때문이다. 또한 골반 내 정맥에 혈전이 발생시에는 증가된 자궁과 장내 공기로 인하여 초음파로는 진단이 어려울 수 있으며, 이 경우 자기공명영상이 도움이 된다[8].

폐색전증이 의심되는 경우 컴퓨터단층촬영 폐동맥술과 폐환기-관류 스캔을 시행할 수 있다. 이 경우 태아와 모체에 조사되는 방사선에 따른 합병증을 고려하여야 한다. 컴퓨터촬영 시 모체에는 4-18 mGy, 태아는 0.003-0.131 mGy 정도 방사선 조사가 되며, 산모 유방이나 태아에 대한 차폐가 도움이 될 수 있다. 또한 사용된 조영제는 태반을 거쳐 태아의 갑상선 조직에 영향을 줄 수 있다. 폐 환기-관류 스캔의 경우 모체에는 1-2.5 mGY, 태아에는 0.32-0.74 mGY로서, 태아에 대한 노출이 더욱 문제가 된다[4,13]. 따라서 임신부에서는 관류검사 시행 후 이상소견을 보이는 경우 환기검사를 진행하기도 한다. 컴퓨터단층촬영 폐동맥술은 민감도 94%, 음성 예측률 99%로 폐색전증 진단에 유용하다[14].

혈전색전증의 위험인자

임신기간 중 혈전색전증의 발병위험은 동일 연령의 비임산부에 비하여 4-4.6배 증가한다. 또한 임신이 진행될수록 발병 위험은 증가하여, 3삼분기에는 6-9배 증가한다. 실제 발병률은 1삼분기에 10,000 임신부당 1건, 2삼분기에 1.4건, 3삼분기에는 3건 정도 발생하는 것으로 알려져 있다[5]. 또한 진통 및 분만 과정에서 발생한 혈관손상으로 인하여, 분만 후 3개월 동안 발병위험이 더욱 증가하며, 특히 분만 2주

이내가 가장 위험한 것으로 알려져 있다(교차비 84.0, 95% 신뢰구간 31.7-222.6) [15]. 산후 혈전색전증의 50%는 분만 첫 2주 내에 발병한다.

최근 난임 환자의 증가로 보조생식술을 통한 임신이 증가하고 있다. 체외수정에 의한 임신의 경우 자연임신에 비하여 혈전색전증 발생이 증가할 뿐만 아니라(위험률 1.77, 95% 신뢰구간 1.41-2.23), 특히 1삼분기에 발병이 증가하는 특징이 있다[16]. 이는 과배란 유도에 따른 난소과자극증후군과 관련이 있을 것으로 추정하고 있다.

발병 위험요소로는 혈전성향증, 이전의 혈전색전증 또는 순환기계질환의 과거력, 임신 중독증, 제왕절개술 등이 대표적이다[5]. 또한 고령, 비만, 흡연, 거동의 제한, 루푸스나 과민성 대장증후군, 검사적혈구빈혈증 같은 내과적 질환 또한 발병을 증가시킨다[3]. 임신 중 혈전색전증이 발병한 환자의 30-50%에서 혈전성향증이 진단된다[17]. 혈전성향증이란 S 단백, C 단백, 항트롬빈 III 등의 결핍이 있거나, 프로트롬빈 유전자 변이나 제5 혈액응고인자의 유전자 변이가 있는 경우로서, 임신 중 혈전색전증 발병이 15.4배(95% 신뢰구간 10.8-22.0) 증가한다. 특히 제5인자 동형접합 변이가 있는 경우가 가장 위험하여 10,000 임신부당 700건이 발생하고(교차비 34.4, 95% 신뢰구간 9.9-120), 이형접합 변이의 경우 10,000 임신부당 270건(교차비 8.3) 발생한다고 알려져 있다. 또한 프로트롬빈 동형접합 변이는 26.4배, 이형접합 변이는 6.8배 증가하며, C 단백 결핍은 4.8배, S 단백 결핍은 3.2배, 항트롬빈 III 결핍 또한 4.8배 증가한다고 알려져 있다[5,18]. 최근 메타분석에서는 제5인자나 프로트롬빈의 이형접합 변이 역시 동형접합 변이와 비슷한 위험도를 보이므로, 이형접합 변이를 가진 환자 역시 그 위험성을 간과해서는 안된다고 하였다[19]. 항인지질항체(anticardiolipin IgG or IgM, anti- β 2glycoprotein-1 IgG or IgM, lupus anticoagulant)가 12주 간격으로 두 번 양성이면서, 세 번의 자연유산이나 10주 이후 태아의 사망, 또는 임신중독증이나 태반관류 이상을 동반한 34주 이전의 조산 경험이 있는 경우 항인지질 항체증후군으로 진단할 수 있으며, 임신 중 혈전 위험이 15.8배 증가한다[20]. 미국산부인과학회 권고안에서는 혈전성향증에 대한 선별검사를 골절이나 수술 등 특별한

한 혈전 유발요인 없이 과거 혈전증이 발생하였거나, 혈전성향증의 가족력이 있는 경우 시행하도록 하였으나, Stegnar [21]는 흔히 발생하지 않는 정맥에 혈전이 발생한 경우, 임신 중이나 호르몬 치료 중에 혈전이 발생한 경우 등에도 선별검사를 시행하도록 주장하였다. 혈전성향증은 민족간의 큰 다양성을 보이므로 국내 실정에 맞는 적응증과 검사 종류에 대한 치료지침이 요구된다 하겠다.

이전에 혈전이 발생한 과거력이 있는 임신부의 경우 역시 임신 중 재발위험이 3-4배 증가한다. 임신기간 중 10,000명당 400-600건, 산욕기 동안 400-800건의 혈전색전증이 재발하는 것으로 알려져 있다[5,7]. 그러나 한 전향적 연구에서는 임신기간 중 재발률이 10,000명당 240건으로서 크게 증가하지 않으며, 특히 혈전성향증이 없이 혈전 병력만 있는 환자에서는 재발이 없었다고 보고하였다[22]. 이는 연구에 참여한 환자의 위험인자와 혈전 발생 원인에 따른 층화 분석이 필요하다는 것을 시사한다. 임신중독증 환자의 경우 임신기간 중에는 발병이 크게 증가되지 않으나, 산욕기 동안 혈전색전증 발생이 1.6배 증가되었다. 제왕절개술 역시 발병위험이 4.9배 증가된다. 국내 연구에서도 임신중독증은 9.8배, 제왕절개술은 4.2배 증가시키는 것으로 보고되었다[23].

임신 중 혈전색전증의 치료

혈전색전증이 강력히 의심되는 경우에는 확진이 되기 전이라도 치료를 먼저 시작할 수 있으며, 임신 중에는 태반을 통과하지 않는 헤파린이 치료 선택약제이다[8,10]. 특히 저분자량 헤파린이 선호되는 데, 이는 투여가 용이하고, 반감기가 더 길고, 일정한 생체반응을 보일 뿐만 아니라, 골다공증이나 혈소판 감소와 같은 헤파린 관련 부작용이 적기 때문이다[7]. 임신기간 중 헤파린 투여 용량은 체중에 따른 조절이 필요하며, 혈중 항Xa 농도를 기준으로 조절하기도 한다. 또한 혈장량의 증가와 신장 투과율의 증가로 하루 두 번 투여가 필요하다는 주장이 있으나, 환자의 순응도와 투여 편의성을 고려하여 하루 일회 투여하기도 한

다. 실제 하루 일회 투여와 두 번 투여에 따른 혈전 재발률이나 출혈 등 합병증 발생에 차이가 없다는 보고도 있다[24]. 즉 초기치료로서 enoxaparin 1 mg/kg를 12시간마다 투여하거나, dalteparin 100 units/kg를 12시간마다 또는 200 units/kg를 하루 한번 투여하고, 이후 혈중 항 Xa 농도 0.5–1.2 units/mL을 유지할 수 있도록 용량조절하기도 한다[4,20,25]. 임신 전 기간 동안 사용을 원칙으로 하며, 최소 3개월 이상은 투여하여야 한다. 저분자량 헤파린의 경우 유도 분만이나 제왕절개술 시행 하루 전에는 중지하였다가 분만 6–12시간 이후 다시 시작하며, 출산 후 6주간은 치료를 유지하여야 한다[7]. 혈전색전증이 발병한 임신부에게 저분자량 헤파린 투여 후 생존자 출생률은 97%이었으며, 합병증으로는 골밀도의 감소, 출혈, 혈소판 감소 등이 있다[26]. 따라서 헤파린 처방 시 골다공증 발생위험을 감안하여 칼슘을 병합 처방하여야 하며, 출혈이 있는 경우에는 혈액검사를 시행하고 헤파린 용량조절이 필요할 수 있다.

경구용 와파린의 경우 태반을 통과하므로 임신 초기에 복용 시 기형 위험이 증가하며, 임신 3삼분기에 복용하는 경우 태아 두개 내 출혈 위험을 증가시킨다[9]. 특히 임신 6–12주 사이에 와파린을 복용하는 경우 코형성저하증, 골단이상 등의 기형이 발생하므로, 와파린 복용 중이던 여성은 임신을 확인하는 즉시 헤파린으로 전환하여야 한다[4]. 와파린이 혈전 예방효과가 더 크고 경구 복용의 편리성으로 인하여 인공 심장판막 환자에서 임신 중기 동안 사용하기도 하지만, 적어도 임신 6–12주와 분만 2주전에는 와파린 복용을 피하는 것이 좋다[2]. 와파린 대사물이 모유에서 검출되기는 하지만 활성도가 낮아서 수유 기간에 와파린 사용은 안전하다[17].

혈전색전증의 예방치료

혈전색전증을 예방하기 위해서는 하지의 능동적 또는 수동적 운동, 분만 후 조기 보행이 중요하며, 탄력스타킹이나 간헐적 공기 압박기 등을 사용할 수 있다. 또한 저분자량 헤파린 등을 예방적으로 투여할 수도 있다. 일반적으로 혈전색전증 과거력이 있거나, 혈전성향증 특히 항인지질 항체증후

군, 제5인자 유전자 변이, 프로트롬빈 유전자 변이, 항트롬빈 III 결핍이 있는 경우 예방적 헤파린 치료가 권유된다[2]. 예방적 헤파린 투여는 임신이 확인되는 즉시, 가능한 일찍부터 치료를 시작하는 것이 좋다[6]. 임신 전 기간 동안 지속적으로 사용하여야 하며, 분만 전에 중지하였다가 분만 6–12시간 이후 다시 시작하여야 한다. 산욕기 특히 분만 후 2주간 위험성이 가장 높으므로, 분만 이후 3–6주간은 예방적 치료를 유지하여야 한다. 따라서 예방적 헤파린 치료는 혈전색전증의 발병 위험도뿐만 아니라 장기간의 헤파린 치료로 인한 환자의 불편, 비용과 합병증 등을 고려하여 결정되어야 한다.

이전에 혈전색전증이 발생했던 여성이 임신한 경우, 혈전색전증의 재발을 막기 위한 예방적 헤파린 투여는 enoxaparin 40 mg 단회요법, dalteparin 5,000 units 단회요법, 또는 혈중 항 Xa 농도 0.2–0.6 units/mL로 유지하는 용량조절 요법 등이 시도되었으며, 비슷한 효과를 보였다[7]. 예방적 치료를 하지 않는 경우, 임신기간 중 재발률이 4–6%, 산욕기 동안 6–8% 재발을 보인 데 비하여, 예방적 헤파린 치료를 시행한 경우 임신 중 재발률이 2%로 유의한 감소효과를 보였다[5]. 그러나 산욕기 동안의 혈전 재발률은 예방적 헤파린 치료에도 불구하고 유의한 감소가 없었는 보고도 있으며[27], 이는 위험도가 높은 환자에서 충분한 용량이 사용되지 않았을 수 있다. 혈전 과거력이 있는 환자 중, 임신이나 피임약 사용과 관련하여 혈전이 발병했던 환자에서 임신 중 재발 위험도가 더 높다. 이를 바탕으로 미국내 과협회의 치료지침에서는 임신이나 피임약 사용과 관련하여 혈전이 발병하였거나, 여러 번 혈전이 발병한 환자에서만 임신 전 기간 동안 예방적 치료를 시행하고, 그렇지 않은 환자에서는 임신기간 중 관찰만을 권고하였다. 그러나 분만 후에는 혈전 과거력이 있는 모든 환자에서 헤파린 또는 와파린을 6주간 투여할 것을 권고하였다[7].

혈전성향증을 가진 환자에서 임신 중 혈전색전증이 발병할 위험이 높으므로, Bagaria와 Bagaria [2]는 항인지질 항체증후군, 제5인자 유전자변이, 프로트롬빈 유전자변이, 항트롬빈 III 결핍이 있는 경우 예방적 헤파린 치료를 고려하여야 한다고 하였다. 그러나 선천적 또는 후천적 혈전성향증

Table 1. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis

	Antepartum	Postpartum
Acute VTE	LMWH	LMWH or vitamin K antagonists until 6 weeks
Thromboprophylaxis		
PHX of VTE low risk (single episode of VTE, not related to pregnancy or estrogen)	Clinical vigilance	Prophylaxis (with LMWH or vitamin K antagonists for 6 weeks)
PHX of VTE moderate to high risk (single unprovoked VTE, pregnancy or estrogen related, or multiple prior unprovoked VTE)	Prophylaxis with LMWH	Prophylaxis (with LMWH or vitamin K antagonists for 6 weeks)
FVL or PT homozygous with FHX for VTE	Prophylaxis with LMWH	Prophylaxis (with LMWH or vitamin K antagonists for 6 weeks)
All other thrombophilias with FHX for VTE	Clinical vigilance	Prophylaxis
FVL or PT homozygous without FHX for VTE	Clinical vigilance	Prophylaxis
All other thrombophilias without FHX for VTE	Clinical vigilance	Clinical vigilance
APA syndrome (APA criteria based on a history of three or more pregnancy losses)	Prophylaxis with LMWH combined with low dose aspirin	-

Evidence based clinical practice guideline of American College of Chest Physicians 2012 [7].

VTE, venous thromboembolism; LMWH, low molecular weight heparin; PHX, past history; FVL, factor V leiden gene; PT, prothrombin gene; FHX, family history; APA, antiphospholipid antibody.

중 어떤 환자에서 예방적 헤파린 치료를 시행할 것인지에 관해서는 논란이 있다. Di Micco와 D'Uva [28]는 하나 이상의 혈전성향 유전자의 동형접합 변이가 있거나, 둘 이상의 혈전성향 유전자의 이형접합 변이가 있거나, 하나 이상의 선천성 혈전성향증과 하나 이상의 후천적 혈전성향을 가진 경우, 혈전이 발생한 과거력이 있는 경우에 한하여 예방치료를 하라고 하였다. 혈전성향증 중에서 제5인자의 동형접합 변이, 프로트롬빈 동형접합 변이가 있는 경우 특히 위험하며, 혈전성향증의 종류에 관계없이 혈전이 발생한 가족력이 있는 경우 혈전 발생위험이 2-3배 증가한다. 이를 바탕으로 미국내과 협회에서는 제5인자나 프로트롬빈 동형접합 변이가 있고 혈전이 발생한 가족력이 있는 경우는 임신 전기간과 분만 후 6주간 예방적 치료를 권고하였다. 제5인자나 프로트롬빈 동형접합 변이가 있으나 가족력이 없는 경우, 그 외의 혈전성향증이 있으면서 혈전이 발생한 가족력이 있는 경우는 임신 기간은 감시만 하고 분만 후에는 예방적 치료를 시행하도록 하였다. 또한, 그 외의 혈전성향증이 있으면서 가족력이 없는 경우는 임신기간 및 분만 후 감시만 철저히 하도록 권고하였다[7]. 항인지질항체증후군 환자에게는 저용량 아스피린(75-100 mg/d)과 헤파린 병합치료를 받는 것이 권장된다(Table 1) [7].

결론

임신 중에는 혈액 응고인자의 증가, 혈관벽의 손상, 혈류저류 등으로 인하여 혈전색전증의 위험이 현저히 증가되며, 모성사망의 중요한 원인이 된다. 하지부종, 호흡곤란, 빈맥 등은 임신 중 흔히 있을 수 있는 증상일 뿐만 아니라, 영상진단 역시 태아와 모체에 방사선 조사 등의 제한점이 있다. 또한 임신 중 발생한 혈전색전증의 진단이나 항응고제 치료의 적정성을 평가한 대단위 전향적인 연구 역시 부족한 실정이다. 임신 중 혈전색전증이 발병한 경우에는 저분자량 헤파린이 가장 안전한 약제로서, 임신

전기간뿐만 아니라 분만 후 6주까지 치료를 지속하도록 권고된다. 혈전성향증이나 과거 혈전이나 순환기계질환 등의 위험인자가 있는 경우 하지운동, 탄력스타킹, 간헐적 공기압박기 등을 권고하고 예방적 헤파린 치료를 고려하여 한다.

찾아보기말: 임신; 혈전색전증; 저분자량헤파린; 혈전예방

ORCID

Joon Cheol Park, <http://orcid.org/0000-0002-4103-5969>

REFERENCES

1. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2015 Oct 9 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.054>.
2. Bagaria SJ, Bagaria VB. Strategies for diagnosis and prevention of venous thromboembolism during pregnancy. *J Pregnancy* 2011;2011:206858.
3. James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105:159-166.
4. Konkle BA. Diagnosis and management of thrombosis in pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105:185-189.
5. Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, Panteleev MA,

- Serebriyskiy II. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105:167-184.
6. D'Uva M, Di Micco P, Strina I, De Placido G. Venous thromboembolism and pregnancy. *J Blood Med* 2010;1:9-12.
 7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. 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(2 Suppl):e691S-e736S.
 8. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* 2011;153:698-708.
 9. Burgazli KM, Bilgin M, Kavukcu E, Altay MM, Ozkan HT, Coskun U, Akdere H, Ertan AK. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis and approach to venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011;12:168-175.
 10. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD007801.
 11. Royle G, Barry CL, Blacklock H, Lake Y. D-D dimers: a poor correlate of PPIH and subsequent outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62:37-42.
 12. Nishii A, Noda Y, Nemoto R, Ushiro K, Ohno T, Mochizuki Y, Yoshihara H, Taguchi A, Uchino N, Ohkawara S. Evaluation of D-dimer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:689-693.
 13. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boissele PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray ME, Stave CD, Tuttle BD; ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1200-1208.
 14. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, Schoepf UJ. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005;293:2012-2017.
 15. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632-637.
 16. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
 17. Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ* 2007;334:1318-1321.
 18. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-196.
 19. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:106-111.
 20. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis* 2013;2013:516420.
 21. Stegner M. Thrombophilia screening: at the right time, for the right patient, with a good reason. *Clin Chem Lab Med* 2010;48 Suppl 1:S105-S113.
 22. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinson KS, Whitton R, Couture G; Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1439-1444.
 23. Won HS, Kim do Y, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J* 2011;41:23-27.
 24. Romualdi E, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature: a reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2013;11:788-789.
 25. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109:1020-1024.
 26. De Sancho MT, Khalid S, Christos PJ. Outcomes in women receiving low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:751-755.
 27. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:949-954.
 28. Di Micco P, D'Uva M. The role of low molecular weight heparin to prevent miscarriage in thrombophilic women. *Thromb Haemost* 2005;94:897-898.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 모성사망의 중요한 원인 중 하나로 여겨지는 임신중 혈전 색전증에 관하여 고찰한 논문이다. 임신 중 혈전 색전증의 진단 및 치료, 위험 인자 및 예방적 치료 효과에 대하여 그간 연구 발표된 자료와 데이터를 중심으로 기술하였다. 모성 사망의 중요 원인 중 하나인 혈전색전증에 대해 의료인들이 숙지하고 있어야 할 내용을 정리한 것으로 모성사망 예방에 도움을 줄 수 있는 의미 있는 논문이라 생각된다.

[정리: 편집위원회]