



Hiperkoagulabilitas pada Kehamilan dengan COVID-19

Richardo Marpaung,¹ Evelyne Chandra,² Denny Suwanto^{2,3}

¹Wisma Atlet Kemayoran, Emergency Covid-19 Hospital, Jakarta

²Faculty of Medicine Airlangga University, Surabaya

³Cardiology and Vascular Department, DR. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Pandemi *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) akibat *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menginfeksi lebih dari 7 juta jiwa di seluruh dunia dengan angka kematian lebih dari 400.000 jiwa. Koagulopati adalah salah satu sekuele paling berat dari COVID-19. Hipotesis terkait koagulopati ini melibatkan peningkatan signifikan respons inflamasi yang mengakibatkan trombo-inflamasi melalui mekanisme seperti badai sitokin, aktivasi komplemen, dan endotelitis. Dalam kehamilan, terdapat beberapa perubahan fisiologis yang mempengaruhi koagulasi dan sistem fibrinolisis mengakibatkan kondisi hiperkoagulabilitas dan meningkatkan risiko kejadian tromboemboli. Tulisan ini memaparkan mekanisme hiperkoagulasi dalam COVID-19 dan kehamilan, manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium yang diperlukan, serta rekomendasi terapi.

Kata kunci: COVID-19 dan kehamilan, hiperkoagulabilitas

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infects more than 7 million people worldwide with a death toll of more than 400,000. Coagulopathy is one of the most severe sequelae of COVID-19. This coagulopathy-related hypothesis involves a significant increase in the inflammatory response that causes thrombo-inflammation, through several mechanisms such as cytokine storms, complement activation, and endothelitis. In pregnancy, several physiological changes affect coagulation and fibrinolysis system which results in hypercoagulability and increases the risk of thromboembolic events. This article describes the mechanism of hypercoagulation in COVID-19 and pregnancy, clinical manifestations, necessary laboratory tests, and recommendations for therapy. **Richardo Marpaung, Evelyne Chandra, Denny Suwanto. Hypercoagulability in Pregnancy with COVID-19**

Keywords: COVID-19 and pregnancy, hypercoagulability

PENDAHULUAN

Pandemi *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) yang muncul di Wuhan, Cina, di akhir 2019 diakibatkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2),¹ per September 2020 telah menginfeksi lebih dari 33 juta jiwa di seluruh dunia dengan angka kematian lebih dari 1 juta jiwa.² Manifestasi klinis COVID-19 mulai dari asimtomatik, gejala ringan, gejala sedang, sampai gejala berat dengan kegagalan multi organ bahkan kematian.³⁻⁵ Koagulopati, dalam bentuk tromboemboli arteri dan vena, adalah salah satu sekuele paling berat dari COVID-19.⁶⁻⁹ Hipotesis terkait koagulopati ini melibatkan peningkatan signifikan respons inflamasi yang mengakibatkan terjadinya trombo-

inflamasi, melalui mekanisme seperti badai sitokin, aktivasi komplemen, dan endotelitis.⁶ *Coronavirus* dicurigai dapat mengaktifasi kaskade koagulasi.¹⁰

Dalam kehamilan, terdapat beberapa perubahan fisiologis yang memengaruhi koagulasi dan sistem fibrinolisis. Ketidakseimbangan sistem tersebut mengakibatkan kondisi hiperkoagulabilitas dan meningkatkan risiko kejadian tromboemboli.¹¹ Ibu hamil memiliki adaptasi imunologis khusus yang diperlukan untuk mempertahankan toleransi *semi-allograft* terhadap fetus. Fase immunosupresi ini dimodulasi oleh supresi aktivitas sel T dan menyebabkan ibu hamil lebih rentan terhadap

infeksi virus. Selain itu, perubahan fisiologis pada sistem respirasi dan sirkulasi ibu dapat memperburuk kondisi klinis ketika infeksi virus terjadi pada masa kehamilan.¹²

Hiperkoagulabilitas sebagai Respons Adaptif Hematologis dalam Kehamilan

Kehamilan menyebabkan kondisi hiperkoagulabilitas relatif dengan peningkatan aktivitas dan penggunaan *platelet*.¹³ Hal ini didukung dengan kondisi hemodilusi yang mengakibatkan nilai hitung rerata *platelet* sedikit lebih rendah dibandingkan kondisi tidak hamil. Peningkatan produksi *platelet* dapat disimpulkan dari peningkatan *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW).¹⁴ Selain itu, terdapat peningkatan

Alamat Korespondensi email: richardomarpaung2@gmail.com



thromboxane A2 dengan kecenderungan agregasi *platelet* dalam kehamilan.¹⁵

Kehamilan dianggap sebagai kondisi prokoagulasi; terjadi peningkatan faktor koagulasi seperti fibrinogen, trombin, faktor II, VII, VIII, X, dan XII sekitar 20-200%, disertai penurunan faktor XI dan XIII. Kadar fibrinogen meningkat dari 300 mg/dL sebelum kehamilan hingga 600 mg/dL pada kehamilan aterm. Terdapat peningkatan faktor von Willebrand, *plasminogen activator inhibitor type 1* dan 2 (PAI-1 & 2) dan produk sisa pemecahan trombin. Resistensi terhadap *activated protein C* teraktivasi meningkat disertai penurunan antikoagulan protein S dan fibrinolisis. Faktor V, IX, antitrombin, dan protein C relatif stabil selama kehamilan.¹⁵ Secara keseluruhan, adaptasi profil koagulasi menuju fase prokoagulan merupakan mekanisme adaptasi fisiologis yang bertujuan menghindari perdarahan postpartum dengan pembentukan trombus selain kontraksi miometrium.¹⁶

COVID-19 dikaitkan dengan koagulopati yang terjadi melalui beberapa mekanisme. Sel endotel berperan meregulasi hemostasis, fibrinolisis, dan integritas dinding pembuluh darah. Cedera sel endotel mengaktifasi sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6, dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) yang mengakibatkan trombotik mikrovaskular. Peningkatan regulasi *tissue factor* (TF) menyebabkan aktivasi koagulasi dari jalur ekstrinsik menyebabkan pembentukan trombin dan deposisi fibrin di berbagai organ. Fibrinolisis berlebihan menyebabkan konsentrasi plasminogen dan plasma dalam darah meningkat. Hal ini menjelaskan peningkatan D-dimer, yang merupakan parameter koagulopati konsumtif.¹⁷

Sebagian pasien COVID-19 juga sering mengalami badai sitokin, yaitu keadaan hipersitokinemia yang menyebabkan sindrom disfungsi multiorgan. Limfopenia berat pada pasien kritis dapat disebabkan destruksi nodus limfa, supresi limfosit pada keadaan asidosis laktat, dan pengikatan SARS-CoV-2 dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2*.¹⁷

Kadar feritin serum juga menjadi parameter tingkat keparahan dan faktor prognostik COVID-19.¹⁷ Pasien COVID-19 menunjukkan aktivasi fungsi *T-helper-1* (Th1) akibat

peningkatan mediator inflamasi seperti IL-1B, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, CXCL10, CCL2, dan TNF- α . IL-6 memiliki peran penting melalui dua jalur *signaling*: *cis* dan *trans*. Pada *cis signaling*, IL-6 akan berikatan dengan *membrane-bound IL-6 receptor* dan gp130 yang akan mengaktifasi jalur *Janus kinases* dan *signal transducer and*

activator of transcription 3 proteins (JAK-STAT3). Pada *trans signaling*, IL-6 berikatan dengan *soluble IL-6* yang meningkatkan sekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan IL-8, tetapi mengurangi ekspresi *E-cadherin* pada sel endotel. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya badai sitokin sistemik.¹⁷

Tabel 1. Skor sepsis-induced coagulopathy (SIC)²⁴

Kategori	Parameter	Poin 0	Poin 1	Poin 2
PT	PT-INR	≤1.2	> 1.2	> 1.4
Koagulasi	Trombosit	≥150	< 150	< 100
Total skor SOFA	SOFA 4 item	0	1	≥ 2

Total Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) merupakan penjumlahan skor SOFA 4 item: SOFA respiratorik, SOFA kardiovaskular, SOFA hepatic, dan SOFA renal.

Tabel 2. Dosis antikoagulan profilaksis dan terapi pada pasien COVID-19³¹

Nama Obat	Profilaksis	Terapi
Enoxaparin	4000 IU/24 jam sc Atau Pada IMT > 40 kg/m ² 4000 IU/12 jam sc	1 mg/kgBB/12 jam sc Atau 1.5 mg/kgBB/24 jam sc
Nadroparin	2850 IU/24 jam sc	86 IU/kgBB/12 jam sc Atau 171 IU/kgBB/24 jam sc
Fondaparinux	2.5 mg/24 jam sc	BB < 50 kg: 5 mg/24 jam BB 50-100 kg: 7.5 mg/24 jam BB > 100 kg: 10 mg/24 jam sc
Unfractionated Heparin (diberikan bila LFG <30 ml/menit atau AKI)	5000 IU/12 jam sc Atau Pada obesitas: 5000 IU/8 jam sc	80 IU/kgBB bolus dilanjutkan 18 IU/kgBB/jam iv kontinyu dengan normogram

Tabel 3. Skoring risiko perdarahan IMPROVE³¹

Faktor Risiko	Poin
Insufisiensi ginjal moderat (klirens kreatinin 30-50 mL/menit)	1
Pria	1
Usia 40-84 tahun	1.5
Kanker aktif	2
Penyakit reumatik	2
Pemakaian kateter vena sentral	2
Admisi di ICU/CCU	2.5
Insufisiensi ginjal berat (klirens kreatinin < 30 mL/menit)	2.5
Insufisiensi hepar (INR > 1.5)	2.5
Usia ≥ 85 tahun	3.5
Trombositopenia < 50.000/UI	4
Riwayat perdarahan dalam 3 bulan terakhir	4
Ulkus gastro-intestinal aktif	4

Skor total 30.5. Interpretasi: < 7 risiko rendah, ≥ 7 peningkatan risiko perdarahan. LFG: Laju Filtrasi Glomerulus; ICU: Intensive Care Unit; CCU: Coronary Care Unit.

Tabel 4. Skoring risiko TEV IMPROVE³¹

Faktor Risiko	Poin
Riwayat VTE	3
Trombofilia	2
Paralisis tungkai bawah	2
Kanker aktif	2
Imobilisasi ≥ 7 hari	1
Rawat di ICU/CCU	1
Usia > 60 tahun	1

Skor total 12; Interpretasi: 0-1 risiko rendah, 2-3 risiko sedang, ≥ 4 risiko tinggi. ICU, Intensive Care Unit; CCU: Coronary Care Unit.



Sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome/ ARDS*) adalah hasil akhir badai sitokin. Kombinasi *immune-active molecules* termasuk sitokin pro-inflamasi (kemokin, interleukin, *colony stimulating factors*, dan interferon) berkontribusi terhadap badai sitokin dan ARDS.¹⁷

Prevalensi dan Manifestasi Klinis

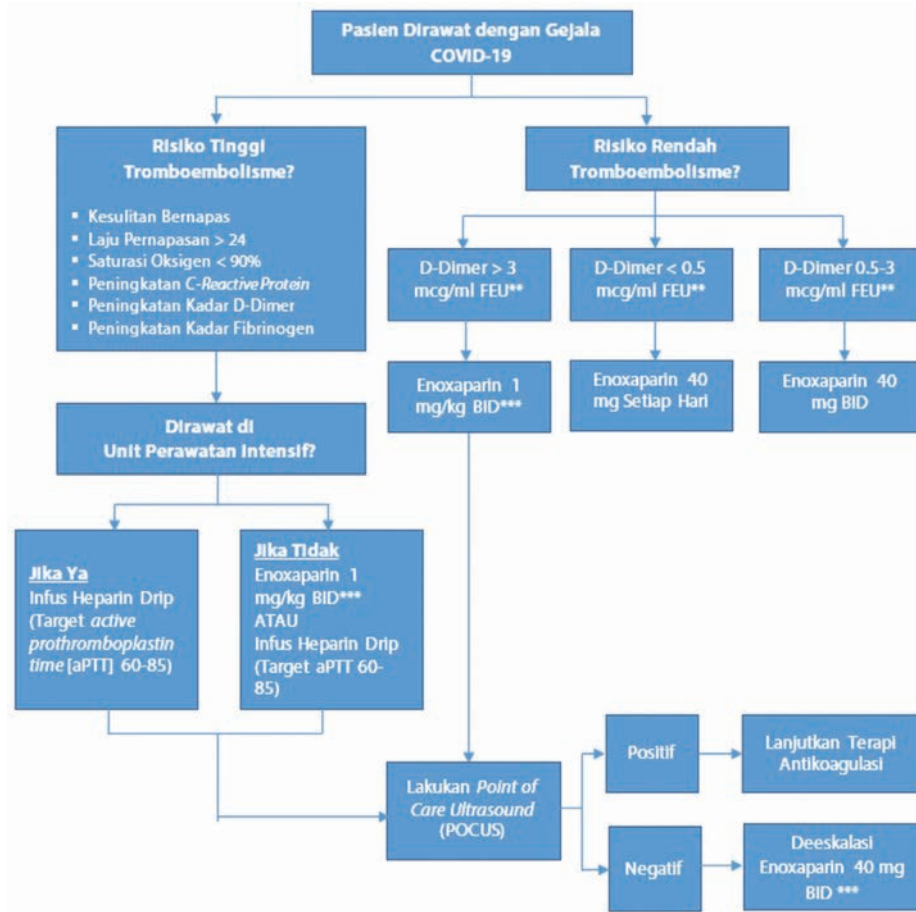
Berdasarkan data CDC, terdapat 20.216 kasus ibu hamil dengan COVID-19 dan 44 kematian sejak 22 Januari hingga 1 September 2020 di Amerika Serikat.¹² Penelitian Xu, *et al*, di Wuhan membandingkan kejadian COVID-19 pada 82 orang pasien perempuan berusia antara 18 sampai dengan 41 tahun; 28 pasien adalah ibu hamil dan 54 lainnya wanita usia subur tidak hamil. Wanita hamil memiliki rerata waktu lebih singkat sejak *onset* penyakit hingga admisi dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Derajat keparahan penyakit sebanding

pada kedua grup. Sebanyak 7,1% pasien dalam kelompok ibu hamil memiliki gejala ringan, kebanyakan dikategorikan sebagai pneumonia sedang (24,85,7% vs 53,98,1%), dan 7,1% dalam kelompok ibu hamil dan 1,9% dalam kelompok tidak hamil dikategorikan sebagai pneumonia berat.¹²

Manifestasi koagulopati COVID-19 yang umum ditemukan pada infeksi COVID-19 antara lain trombosis mikrovaskular dan makrovaskular pada pembuluh darah paru, infark serebral, trombosis vena dalam, dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC).¹⁷ Insidens manifestasi trombosis pada infeksi COVID-19 berkisar 31%, dengan 27% merupakan trombosis vena dan mayoritas merupakan emboli pulmonal. Prediktor kejadian trombosis tersebut adalah usia tua, dan pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan keadaan koagulopati, seperti

prothrombin time (PT) > 3 detik di atas nilai normal, *activated partial thromboplastin time* (APTT) > 5 detik di atas nilai normal; *adjusted hazard ratio* 4.1, 95% CI 1.9–9.1.^{18,19}

Studi observasional retrospektif pada 99 pasien COVID-19 di Rumah Sakit Jinyintan Wuhan pada awal pandemi menunjukkan keadaan hiperkoagulabilitas yang ditandai dengan peningkatan aPTT sebanyak 6%; peningkatan PPT 5%; peningkatan D-dimer 36% dan peningkatan *marker* inflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6); laju endap darah (LED); dan *C-Reactive Protein* (CRP). Keadaan koagulopati tersebut berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.²⁰ Penelitian kohort retrospektif dan multisenter di Wuhan oleh Zhou, *et al*, juga menyatakan usia tua, nilai SOFA yang tinggi, dan D-dimer > 1 ug/L akan mempengaruhi tingkat mortalitas pasien COVID-19.⁵ Studi Vlachodimitropoulou, *et al*, mengenai koagulopati akut progresif yang berhubungan dengan COVID-19 pada ibu hamil aterm mengamati peningkatan D-dimer yang signifikan (12-17 kali nilai normal).²¹ Huang, *et al*, mencatat nilai D-dimer yang lebih tinggi pada pasien kritis dengan perawatan intensif (median D-dimer 2,4 mg/L (0,6-14,4)) dibandingkan pasien tanpa perawatan intensif (median D-dimer 0,5 mg/L (0,3-0,8); p = 0,0042).⁸ Tang, *et al*, mengamati peningkatan signifikan D-dimer pada pasien COVID-19 yang meninggal dibandingkan pasien COVID-19 yang sembuh (2,12 ug/mL, rentang 0,8-5,3 ug/mL) vs 0,6 ug/mL (0,4-1,3 ug/mL).⁹ *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) menyarankan agar pasien dengan peningkatan nilai D-dimer signifikan dirawat di rumah sakit, meskipun tidak disertai gejala berat lainnya.²¹



Gambar. Algoritma manajemen koagulopati pada COVID-19²⁵

Pencegahan VTE (*Venous Thromboembolism*) pada Ibu Hamil dengan COVID-19

Royal College of Obstetrician & Gynaecologist (RCOG) mengeluarkan rekomendasi terkait penanganan tromboemboli vena selama pandemik COVID-1 yang terdiri dari:²²

1. Ibu hamil yang sedang menjalani isolasi mandiri di rumah harus terhidrasi dengan baik dan aktif selama periode ini.
2. Ibu hamil harus menjalani penilaian risiko VTE selama kehamilan sesuai RCOG *Green-top Guideline* No. 37a. Infeksi SARS CoV-2 harus dianggap sebagai faktor risiko transien dan dievaluasi rutin.
3. Ibu hamil harus melanjutkan obat

*Kontraindikasi pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan; pasien dengan hitung trombosit < 50.000; INR > 2.

**FEU, *Fibrinogen Equivalent Unit*.

***Dosis Enoxaparin disesuaikan pada pasien gangguan ginjal kronik.



- tromboprofilaksis yang telah diresepkan.
4. Jika wanita atau petugas kesehatan khawatir risiko VTE selama isolasi mandiri, penilaian risiko VTE klinis (secara personal, atau jarak jauh) harus dilakukan dan pemberian tromboprofilaksis dipertimbangkan berdasarkan masing-masing kasus.
 5. Prosedur lokal harus mencakup ketersediaan *low-molecular weight heparin* (LMWH).
 6. Tromboprofilaksis yang diberikan pada ibu hamil yang menjalani isolasi mandiri harus dilanjutkan hingga melewati fase akut (antara 7 hingga 14 hari). Tromboprofilaksis kemudian dilanjutkan sesuai indikasi.
 7. Ibu hamil yang dirawat dengan kecurigaan ataupun diagnosis pasti COVID-19 harus mendapat LMWH profilaksis, kecuali proses persalinan diharapkan akan berlangsung dalam 12 jam.
 8. Penanganan ibu hamil dengan komplikasi berat COVID-19 harus secara multidisiplin.
 9. Ibu hamil yang dirawat inap dengan diagnosis pasti COVID-19 harus menerima tromboprofilaksis selama 10 hari setelah rawat inap. Untuk ibu hamil dengan morbiditas menetap, dipertimbangkan pemberian tromboprofilaksis dengan durasi lebih lama.
 10. Wanita pada masa nifas yang dirawat dengan kecurigaan atau diagnosis pasti COVID-19 diberi tromboprofilaksis selama perawatan di rumah sakit dan dilanjutkan minimal 10 hari setelah pulang.

Manajemen Koagulopati pada Ibu Hamil dengan COVID-19

Berbagai data menunjukkan nilai D-dimer berbanding lurus dengan mortalitas pasien COVID-19. Temuan ini serupa

dengan kecenderungan tingginya kejadian kegagalan multiorgan pada pasien sepsis yang mengalami koagulopati, sehingga pengelolaan koagulopati secara teoritis bermanfaat menurunkan angka mortalitas.^{23,24}

Pemberian *low-molecular weight heparin* (LMWH) disarankan sebagai profilaksis untuk ibu hamil yang memerlukan rawat inap dan tanpa kontraindikasi pemberian antikoagulan (perdarahan aktif, *platelet* kurang dari $25 \times 10^9/L$, pengawasan ketat diperlukan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal). Studi Tang, *et al*, menunjukkan bahwa pemberian LMWH pada 49 pasien dengan COVID-19 berat dengan skoring SIC (*Sepsis-Induced Coagulopathy*) ≥ 4 signifikan menurunkan mortalitas pada hari ke-28 (40,0% versus 64,2%, $p = ,029$).⁹

LMWH juga diketahui bermanfaat pada individu dengan kadar D-dimer lebih dari enam kali lipat nilai normal melalui hambatan pembentukan trombus pada vena, arteri, dan mikrosirkulasi (32,8% versus 52,4%, $p = ,017$).⁸

Mekanisme pembentukan trombus pada COVID-19 terjadi akibat induksi peningkatan faktor *von Willebrand*, aktivasi reseptor *Toll-like*, dan aktivasi kaskade koagulasi melalui jalur ekstrinsik yang bertanggung jawab terhadap peningkatan marker koagulasi D-dimer dan menyebabkan ketidakseimbangan status antikoagulan dan prokoagulan selama proses infeksi. Stasis vena selama masa perawatan COVID-19 dengan masa tirah baring yang panjang memicu terbentuknya trombus vena melalui mekanisme trias *Virchow*.²⁵

Heparin memiliki kemampuan mengikat *spike* protein virus COVID-19 dan menyebabkan penurunan kadar interleukin-6 (IL-6) yang

mengalami peningkatan pada pasien COVID-19, sehingga heparin dan LMWH menjadi pilihan utama terkait efek anti-inflamasinya pada kasus COVID.²⁶

Skor SIC dapat digunakan sebagai parameter pemberian antikoagulan. Enoxaparin dan nadroparin merupakan LMWH yang paling banyak digunakan untuk tromboprofilaksis pada kasus koagulopati pada COVID.^{27,28} LMWH juga unggul dibandingkan *Unfractionated Heparin* (UFH).^{29,30}

LMWH dikontraindikasikan pada individu dengan klirens kreatinin <30 mL/menit. Antikoagulan non-heparin seperti danaparoid atau fondaparinux direkomendasikan pada individu dengan *heparin-induced thrombocytopenia* atau dengan trombositopenia sitopenia.³² Skoring IMPROVE dan PADUA dapat digunakan untuk menilai risiko tromboemboli pada kasus suspek COVID-19 sebagai panduan pemberian antikoagulan.³³

Pasien COVID-19 ringan-moderat, yang memiliki penyakit medik akut dan memiliki risiko tinggi tromboemboli vena (PADUA atau IMPROVE), diindikasikan untuk mendapatkan tromboprofilaksis berupa LMWH.³⁴

SIMPULAN

Kehamilan mengakibatkan kondisi hiperkoagulabilitas relatif, adanya infeksi COVID-19 pada pasien dengan kehamilan dapat meningkatkan kondisi hiperkoagulabilitas tersebut yang akan mengakibatkan peningkatan risiko kejadian VTE. Evaluasi dan manajemen terapi yang sesuai dapat menurunkan risiko kejadian VTE yang pada akhirnya dapat membantu penurunan angka morbiditas dan mortalitas

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Glob Heal Res Policy*. 2020;5(1):6.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Weekly Epidemiological Update - 24 August 2020*. WHO. 2020.
3. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):35.
4. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H. COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–66.
5. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–6.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb*



- Haemost. 2020;18(4):844–7.
10. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194:101–15.
 11. Khalafallah AA, Ibraheem A-RO, Teo QY, AlBarzan AM, Parameswaran R, Hooper E, et al. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution. *ISRN Obstet Gynecol.* 2014;2014:1–6.
 12. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis.* 2020;95:376–83.
 13. Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastra B. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets.* 2010;21(8):587–95.
 14. Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, Hirabayashi H, Negishi H, Ohkura T. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(3):208–13.
 15. Akinlaja O. Hematological changes in pregnancy - The preparation for intrapartum blood loss. *Obstet Gynecol Int J.* 2016;4(3):00109.
 16. Kenny LC, Mccrae KR, Cunningham FG. Platelets, coagulation, and the liver. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 379–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124078666000171>
 17. Kasinathan G, Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review. *Ann Med Surg.* 2020;56:173–7.
 18. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
 19. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(1):54–67.
 20. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–13.
 21. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A, Desconclois C, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1648–52.
 22. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy Information for healthcare professionals. Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
 23. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock. *JAMA.* 2016;315(8):775.
 24. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989–94.
 25. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):260–1.
 26. Mummery RS, Rider CC. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. *J Immunol.* 2000;165(10):5671–9.
 27. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–51.
 28. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9.
 29. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6.
 30. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziapas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: A consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(06):937–48.
 31. Perhimpunan Trombosis Hemostasis Indonesia (PTHI) Cabang Semarang. Tata laksana koagulopati pada Covid-19. Semarang; 2020. p. 1–11.
 32. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–92.
 33. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Res Sq.* 2020;(Pulmonology):1–16.
 34. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73.