

Pemberian Antikoagulan pada Kehamilan dengan Risiko Trombosis

Rudy Afriant¹, Zulherman²

¹. Departemen Hematologi Medis, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. M Djamil, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

². Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. M Djamil, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Email : rudyafriant@med.unand.ac.id

Abstrak

Tromboemboli vena (TEV) merupakan komplikasi serius yang dapat terjadi selama kehamilan dan masa nifas. Kehamilan secara fisiologis menciptakan keadaan hiperkoagulabel akibat perubahan hemostasis, termasuk peningkatan faktor koagulasi dan penurunan aktivitas fibrinolitik. Kondisi ini meningkatkan risiko TEV sekitar 4–5 kali lipat dibandingkan populasi non-hamil, dengan insidensi tertinggi terjadi pada 6 minggu pertama pascapersalinan. Secara global, kejadian TEV diperkirakan mencapai 1–2 kasus per 1.000 kehamilan. Risiko meningkat signifikan pada wanita dengan trombofilia, riwayat TEV sebelumnya, imobilisasi, obesitas, kehamilan ganda, atau pasca tindakan pembedahan. Antikoagulan merupakan terapi utama untuk pencegahan dan penatalaksanaan TEV dalam kehamilan. Heparin tidak terfraksinasi (UFH) dan low molecular weight heparin (LMWH) merupakan pilihan yang aman karena tidak melintasi plasenta, dengan LMWH lebih disukai karena profil farmakokinetiknya yang stabil dan risiko efek samping lebih rendah. Sebaliknya, warfarin bersifat teratogenik dan DOACs belum direkomendasikan karena keterbatasan data keamanan. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan memberikan gambaran komprehensif mengenai epidemiologi, faktor risiko, serta prinsip pemilihan dan pemberian antikoagulan selama kehamilan, untuk mendukung pengambilan keputusan klinis yang tepat.

Kata kunci: Kehamilan, tromboemboli vena, antikoagulan, LMWH, UFH, tromboprolifaksis, hiperkoagulabilitas.

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is a serious and potentially life-threatening complication during pregnancy and the postpartum period. Pregnancy induces a physiologic hypercoagulable state due to changes in hemostasis, including increased coagulation factors and decreased fibrinolytic activity. This state increases the risk of VTE by approximately 4–5 times compared to the non-pregnant population, with the highest incidence occurring within the first 6 weeks postpartum. Globally, VTE affects approximately 1–2 per 1,000 pregnancies. Risk is significantly elevated in women with thrombophilia, a history of VTE, immobilization, obesity, multiple gestation, or recent surgery. Anticoagulants remain the cornerstone of VTE prevention and treatment in pregnancy. Unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) are considered safe because they do not cross the placenta, with LMWH being preferred due to its more predictable pharmacokinetics and lower risk of adverse effects. In contrast, warfarin is teratogenic and direct oral anticoagulants (DOACs) are not recommended due to insufficient safety data. This literature review aims to provide a comprehensive overview of the epidemiology, risk factors, and clinical considerations in the selection and administration of anticoagulants during pregnancy, to guide evidence-based clinical decision-making.

Keywords: Pregnancy, venous thromboembolism, anticoagulants, LMWH, UFH, thromboprophylaxis, hypercoagulability.

I. PENDAHULUAN

Trombosis diperkirakan memengaruhi 1 hingga 2 orang per 1.000 populasi setiap tahun, setara dengan sekitar 300.000 hingga 600.000 kasus per tahun di Amerika Serikat, dengan angka kematian sekitar 20% dalam satu tahun setelah diagnosis. Kejadian trombosis secara signifikan lebih tinggi di negara berpenghasilan tinggi dibandingkan negara berpenghasilan rendah, meskipun penyebab pastinya belum diketahui secara pasti.^{1,2} Risiko trombosis meningkat seiring bertambahnya usia, dengan angka mencapai 2–7 per 1.000 populasi dan sangat jarang terjadi sebelum usia 20 tahun. Sekitar 60% kasus terjadi selama atau setelah rawat inap, menjadikannya sebagai penyebab utama kematian yang dapat dicegah di rumah sakit.^{3,4}

Faktor risiko trombosis dibagi menjadi dua kelompok, yaitu faktor risiko sementara (transient) dan menetap (kronik). Faktor risiko sementara seperti pembedahan besar, tirah baring karena penyakit akut, operasi sesar, kehamilan dan masa nifas, serta cedera dengan imobilisasi ≥ 3 hari, dapat meningkatkan risiko trombosis namun membaik seiring waktu. Sebaliknya, faktor risiko menetap seperti kanker aktif, penyakit radang usus, gangguan autoimun, infeksi kronis, dan imobilisasi jangka panjang, meningkatkan risiko kekambuhan jangka panjang.¹

Kehamilan menyebabkan perubahan fisiologis signifikan pada sistem hemostasis, seperti peningkatan faktor pembekuan, penurunan antikoagulan alami, dan penurunan aktivitas fibrinolitik, yang secara keseluruhan menciptakan keadaan hiperkoagulabel. Keadaan ini melindungi ibu dari perdarahan saat persalinan, tetapi juga meningkatkan risiko trombosis.⁵ Trombosis selama kehamilan dapat mengancam jiwa ibu dan janin. Pada ibu, dapat berupa trombosis vena dalam, emboli paru, atau preeklamsia; sementara pada janin dapat menyebabkan

keguguran, kematian janin, gangguan pertumbuhan intrauterin, hingga abrupsis plasenta. Insidensi tromboemboli vena selama kehamilan diperkirakan 1–2 per 1.000 kehamilan, lima kali lebih tinggi dibanding populasi umum, dengan risiko tertinggi terjadi pada masa nifas, di mana insidensi tromboemboli vena dan emboli paru meningkat masing-masing 5 hingga 15 kali lipat dibandingkan masa kehamilan.⁶

Studi kohort nasional oleh Philipson et al. (2025) di Swedia mencatat angka tromboemboli vena sebesar 150,8 per 100.000 kehamilan, dengan rincian 49,3 kasus emboli paru dan 101,5 kasus trombosis vena dalam.⁷ Sementara itu, Kamel et al. (2014) melaporkan bahwa risiko trombosis meningkat 10,8 kali lipat dalam enam minggu pertama postpartum dan 2,2 kali lipat lebih tinggi pada minggu ke-7 hingga ke-12 dibandingkan satu tahun setelah persalinan.⁸

Penatalaksanaan trombosis melibatkan terapi antikoagulan, termasuk golongan heparin (UFH dan LMWH), antagonis vitamin K (warfarin), dan direct oral anticoagulants (DOACs) seperti dabigatran dan rivaroxaban. Masing-masing obat memiliki kelebihan dan keterbatasan dalam hal onset kerja, kebutuhan monitoring, risiko perdarahan, serta interaksi obat.⁹ Penggunaan antikoagulan pada kehamilan terbatas karena pertimbangan keamanan ibu dan janin. Warfarin, misalnya, bersifat teratogenik pada trimester pertama dan meningkatkan risiko perdarahan janin jika digunakan menjelang persalinan.¹⁰ DOACs juga tidak direkomendasikan karena data keamanan yang masih terbatas. LMWH menjadi pilihan utama karena tidak melewati plasenta dan relatif aman, meskipun memiliki keterbatasan seperti kebutuhan injeksi subkutan, biaya tinggi, serta perlunya penyesuaian dosis pada kondisi tertentu.¹⁰

Perubahan fisiologis selama kehamilan seperti peningkatan volume plasma dan laju

filtrasi glomerulus juga dapat memengaruhi efektivitas dan dosis antikoagulan, sehingga memerlukan pemantauan ketat.¹¹ Tinjauan sistematis oleh Lameijer et al. (2018) terhadap 236 kehamilan dengan paparan DOAC menunjukkan tingkat penghentian dini sebesar 84%, angka keguguran sebesar 31%, dan kelainan janin sebesar 4%, memperkuat larangan penggunaannya selama kehamilan.¹² Meta-analisis terhadap 18 studi pada 981 ibu hamil dengan tromboemboli vena akut menunjukkan bahwa penggunaan LMWH selama kehamilan hingga masa nifas relatif aman dan efektif, dengan kekambuhan sebesar 1,97% dan perdarahan mayor 1,41% saat hamil serta 1,90% pascapersalinan.¹³

II. FISILOGI DAN PERUBAHAN HEMOSTASIS PADA KEHAMILAN

Hemostasis adalah proses fisiologis yang mencegah kehilangan darah akibat cedera pembuluh darah. Proses ini mencakup empat mekanisme utama, yaitu: (1) vasokonstriksi, (2) pembentukan sumbat trombosit, (3) pembentukan bekuan darah melalui proses koagulasi, dan (4) pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah untuk menutup cedera secara permanen.^{14,15}

Segera setelah pembuluh darah mengalami cedera, kontraksi otot polos pada dinding vaskular menyebabkan vasokonstriksi, yang mengurangi aliran darah dari pembuluh yang rusak. Mekanisme ini terjadi akibat spasme miogenik lokal, pelepasan mediator dari jaringan yang cedera, serta refleks saraf yang ditimbulkan oleh rangsangan nyeri. Pada pembuluh darah kecil, trombosit juga melepaskan tromboksan A₂ yang memperkuat vasokonstriksi. Tingkat spasme berkorelasi dengan derajat kerusakan dan dapat berlangsung selama beberapa menit hingga beberapa jam, cukup untuk memungkinkan pembentukan sumbat trombosit dan aktivasi koagulasi.^{16,17}

Trombosit, yang terbentuk dari megakariosit di sumsum tulang, berperan penting dalam hemostasis. Saat kontak dengan kolagen yang terpapar di lokasi cedera, trombosit berubah bentuk, mengalami aktivasi, dan melepaskan granula berisi zat pro-koagulan seperti ADP, tromboksan A₂, dan platelet-activating factor. Proses ini menarik dan mengaktivasi trombosit lain, membentuk sumbat primer yang menghentikan perdarahan mikro. Sumbat ini selanjutnya diperkuat oleh jaringan fibrin hasil koagulasi.^{16,18}

Koagulasi adalah tahap ketiga dalam hemostasis, di mana terjadi pembentukan gumpalan darah yang stabil. Gumpalan terbentuk dalam hitungan detik hingga menit, tergantung pada derajat trauma. Proses ini melibatkan aktivasi berantai dari faktor-faktor pembekuan, yang saling berinteraksi dalam jalur ekstrinsik dan intrinsik untuk menghasilkan aktivator protrombin. Aktivator ini mengubah protrombin menjadi trombin, yang kemudian mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin membentuk jaringan serat yang menangkap sel darah dan trombosit, membentuk gumpalan yang menutup luka secara stabil.¹⁶

Setelah terbentuk, bekuan darah akan mengalami dua kemungkinan proses. Pada kondisi normal, fibroblas akan bermigrasi ke dalam bekuan dan membentuk jaringan ikat permanen. Proses ini dimulai dalam beberapa jam dan selesai dalam waktu 1–2 minggu. Sebaliknya, jika bekuan terbentuk di lokasi yang tidak diperlukan, aktivasi sistem fibrinolitik akan melarutkannya untuk mencegah obstruksi vaskular. Aktivasi ini dimediasi oleh sistem plasminogen-plasmin yang merupakan bagian dari mekanisme pengendalian koagulasi.¹⁶

1. PERUBAHAN HEMOSTASIS DALAM KEHAMILAN

Kehamilan memicu perubahan signifikan pada sistem koagulasi dan fibrinolisis, bertujuan untuk mempertahankan fungsi plasenta dan mencegah perdarahan berlebihan saat persalinan. Perubahan ini mencakup penurunan jumlah trombosit, peningkatan faktor-faktor koagulasi, penurunan antikoagulan alami, penurunan aktivitas protein C teraktivasi, serta penurunan aktivitas fibrinolitik.¹⁹

Secara fisiologis, kehamilan menciptakan kondisi hiperkoagulabilitas dengan hipofibrinolisis. Variasi ini meningkatkan risiko trombosis hingga 4–6 kali lipat dibandingkan wanita tidak hamil. Penurunan kecepatan aliran vena pada trimester akhir, akibat vasodilatasi hormon dan tekanan mekanis dari uterus yang membesar, turut memperberat risiko trombosis. Dalam konteks ini, antikoagulan dapat memberikan manfaat protektif pada wanita dengan risiko tinggi tromboemboli.^{19;20}

Aktivitas pembekuan darah mencapai puncaknya saat persalinan, terutama setelah pengeluaran plasenta, karena pelepasan tromboplastin jaringan yang merangsang pembentukan bekuan darah untuk menghentikan perdarahan maternal. Mengingat aliran darah ke plasenta dapat mencapai 700 mL per menit, gangguan dalam mekanisme ini dapat menyebabkan perdarahan masif. Sistem koagulasi dan fibrinolisis umumnya kembali ke tingkat prakehamilan dalam waktu 3–4 minggu pascapersalinan.²¹

Salah satu perubahan yang umum terjadi adalah trombositopenia gestasional, yang dialami oleh sekitar 7–12% ibu hamil pada usia kehamilan aterm. Penurunan trombosit ini diduga disebabkan oleh hemodilusi akibat peningkatan volume plasma yang tidak sebanding dengan peningkatan massa sel darah merah, serta peningkatan konsumsi

trombosit dalam sirkulasi utero-plasenta. Biasanya, kadar trombosit kembali normal dalam 4–6 minggu setelah persalinan.²⁰

Selain itu, terdapat peningkatan aktivitas koagulasi, dengan kenaikan kadar berbagai faktor pembekuan seperti faktor II, VII, VIII, IX, X, XII, fibrinogen, dan faktor von Willebrand (vWF). Perubahan ini berkaitan erat dengan pengaruh hormon estrogen selama kehamilan. Namun, beberapa laporan menunjukkan bahwa kadar faktor II, X, dan XI tetap stabil, sementara kadar faktor XIII cenderung menurun, diduga akibat konsumsi selama proses kehamilan. Perubahan ini tidak selalu tercermin dalam waktu protrombin (PT) maupun waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT).²⁰

Pada sisi antikoagulan alami, kadar protein S bebas menurun secara bermakna, sementara resistensi terhadap protein C meningkat. Antitrombin III dapat tetap stabil atau sedikit menurun. Perubahan ini memperkuat keadaan hiperkoagulabel dan menurunkan kapasitas penghambatan pembentukan bekuan darah, sehingga meningkatkan risiko trombosis.²⁰

Hipofibrinolisis juga merupakan bagian penting dari perubahan hemostasis pada kehamilan. Secara fisiologis, fibrinolisis dikendalikan oleh keseimbangan antara plasminogen activator dan inhibitor. Pada kehamilan, kadar plasminogen dan anti-plasmin meningkat, sementara aktivitas fibrinolitik menurun secara signifikan mulai minggu ke-11 hingga ke-15 kehamilan. Penurunan ini terutama disebabkan oleh peningkatan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) dari endotel dan PAI-2 dari plasenta.²⁰

Meskipun demikian, kadar produk degradasi fibrin dan D-dimer meningkat seiring bertambahnya usia kehamilan, dengan lonjakan signifikan menjelang persalinan akibat aktivasi trombin yang berlebihan. Setelah persalinan, variabel koagulasi dan

fibrinolisis seperti faktor VIII, fibrinogen, antitrombin III, plasminogen, tissue plasminogen activator (t-PA), serta inhibitor fibrinolisis meningkat tajam selama dua minggu pertama, dan kembali normal pada minggu ketiga pascapersalinan.²⁰

III. OBAT ANTIKOAGULAN

Antikoagulan merupakan kelompok obat yang digunakan dalam tata laksana trombosis dengan tujuan mencegah pembentukan bekuan darah baru dan mencegah perluasan trombus yang telah terbentuk. Secara umum, antikoagulan terbagi menjadi beberapa golongan utama, yaitu heparin (unfractionated heparin/UFH dan low molecular weight heparin/LMWH), antagonis vitamin K (warfarin), serta direct oral anticoagulants (DOACs) yang mencakup inhibitor trombin langsung dan inhibitor faktor Xa.⁹

1. UNFRACTIONATED HEPARIN (UFH)

UFH merupakan glikosaminoglikan tersulfatasi dengan berat molekul bervariasi (3.000–30.000 Dalton), yang bekerja dengan meningkatkan aktivitas antitrombin terhadap trombin dan faktor Xa. Efektivitasnya sangat bergantung pada keberadaan sekuens pentasakarida yang spesifik, yang hanya terdapat pada sepertiga struktur molekul UFH⁴². Penggunaan UFH memerlukan pemantauan ketat dengan *activated partial thromboplastin time* (APTT), dengan target 1,5–2,5 kali nilai kontrol.^{37–39} Efek samping utama yang perlu diwaspadai adalah *heparin-induced thrombocytopenia* (HIT) dan osteoporosis.^{30:34–35}

2. LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH)

LMWH diperoleh melalui depolimerisasi UFH dan memiliki berat molekul rata-rata sekitar 5.000 Dalton. Obat ini memiliki ikatan protein plasma yang lebih rendah, waktu paruh lebih panjang (4–6 jam), serta

eliminasi yang terutama melalui ginjal. Aktivitas antikoagulannya dominan terhadap faktor Xa. Berbeda dengan UFH, pemantauan menggunakan APTT tidak diperlukan. Namun, pengukuran kadar anti-Xa dapat dipertimbangkan pada kondisi khusus seperti kehamilan, obesitas, atau gangguan ginjal.^{40:41}

3. FONDAPARINUX

Fondaparinux adalah pentasakarida sintetik yang bekerja secara spesifik meningkatkan aktivitas antitrombin terhadap faktor Xa. Obat ini diberikan secara subkutan sekali sehari, memiliki waktu paruh panjang, dan profil farmakokinetik yang stabil. Pemantauan kadar obat dilakukan melalui pengukuran aktivitas anti-Xa, khususnya pada pasien dengan risiko akumulasi seperti gangguan ginjal.⁴²

4. VITAMIN K ANTAGONIST (VKA)

Warfarin bekerja dengan menghambat siklus vitamin K yang dibutuhkan untuk aktivasi faktor koagulasi II, VII, IX, dan X, serta protein C dan S. Karena pengaruhnya terhadap protrombin time (PT), terapi warfarin dimonitor melalui nilai *International Normalized Ratio* (INR), dengan target 2,0–3,0 sesuai rekomendasi ACCP. Variabilitas efeknya disebabkan oleh interaksi makanan, usia lanjut, dan polimorfisme genetik.^{43–45}

5. DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOACs)

DOAC dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan antikoagulan konvensional. Golongan ini mencakup inhibitor trombin langsung (misalnya dabigatran) dan inhibitor faktor Xa (misalnya rivaroxaban dan apixaban). Keunggulannya adalah onset cepat, dosis tetap, dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium rutin. Dabigatran memiliki waktu paruh 12–17 jam dan diekskresikan terutama oleh ginjal,

sedangkan rivaroxaban memiliki waktu paruh lebih pendek dan ekskresi ginjal sebagian (33%).³⁰

IV. TROMBOSIS PADA KEHAMILAN

Kehamilan menyebabkan hiperkoagulabilitas fisiologis melalui peningkatan faktor prokoagulan, penurunan inhibitor alami, dan aktivitas fibrinolitik yang menurun. Selain itu, aliran vena melambat akibat kompresi vena oleh uterus. Trombosis pelvis (10–12% kasus) lebih umum pada kehamilan dibanding <1% pada wanita tidak hamil. MRV menunjukkan 2/3 wanita postpartum memiliki trombosis vena pelvis non-oklusif tanpa gejala, diduga sebagai bagian dari involusi fisiologis postpartum. Penurunan kadar antitrombin pada 12 jam postpartum mencerminkan aktivitas koagulasi aktif.⁴⁹

Faktor risiko utama VTE adalah riwayat VTE, trombofilia, dan sindrom antifosfolipid. Trombofilia risiko tinggi mencakup defisiensi antitrombin, protein C/S, dan mutasi homozigot faktor V Leiden/protrombin. Faktor tambahan meliputi obesitas, usia ≥ 35 tahun, paritas ≥ 3 , kehamilan kembar, preeklampsia, seksio sesarea, imobilisasi, perdarahan postpartum, dan infeksi.⁵⁰

TABEL 1. FAKTOR RISIKO TROMBOEMBOLI VENA PADA KEHAMILAN DAN NIFAS⁵¹

Kondisi Sebelum Kehamilan

Riwayat VTE sebelumnya

Trombofilia

Trombofilia Keturunan:

- Defisiensi Antitrombin
- Defisiensi Protein C
- Defisiensi Protein S
- Mutasi Faktor V Leiden
- Mutasi Gen Protrombin

Trombofilia Didapat:

- Antibodi Antifosfolipid
- Lupus Antikoagulan Persisten dan/atau titer sedang/tinggi antibodi Antikardiolipin
- Antibodi $\beta 2$ -glikoprotein 1

Komorbiditas medis yang berhubungan dengan risiko tromboemboli seperti kanker, gagal jantung, lupus eritematosus sistemik (SLE) aktif, artropati inflamasi (misalnya, rheumatoid arthritis), penyakit radang usus, sindrom nefrotik, diabetes melitus tipe

1 dengan nefropati, penyakit sel sabit, pengguna narkoba intravena aktif

Usia ≥ 35 tahun

Obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) baik sebelum maupun hamil ataupun pada awal kehamilan

Paritas ≥ 3 kali (seorang wanita dikategorikan memiliki paritas ≥ 3 setelah melahirkan anak sebanyak tiga kali)

Merokok

Varises vena yang jelas (simptomatik atau di atas lutut atau disertai dengan flebitis, udem, atau perbahan kulit)

Paraplegia

Faktor Risiko Obstetri

Kehamilan kembar

Pre-eklampsia

Operasi caesar

Persalinan lama (> 24 jam)

Prosedur persalinan dengan bantuan instrumen seperti forsep atau vakum yang dapat menyebabkan trauma vaskular.

Kelahiran mati (*stillbirth*)

Kelahiran prematur

Perdarahan pasca persalinan

Onset Baru/Transien

Setiap prosedur bedah selama kehamilan atau masa nifas, (kecuali repair perineum emergensi) seperti apendektomi atau sterilisasi pascapersalinan..

Fraktur tulang

Hiperemesis, dehidrasi

Sindroma hiperstimulasi ovarium

Imobilisasi ≥ 3 hari tirah baring

Infeksi sistemik

Perjalanan jarak jauh (> 4 jam)

RCOG merekomendasikan penilaian risiko dilakukan saat awal kehamilan, masuk rumah sakit, dan jika terjadi komplikasi obstetri. Skor risiko digunakan untuk menentukan kebutuhan profilaksis. Jika skor ≥ 4 : profilaksis sejak trimester I. Skor 3: profilaksis sejak minggu ke-28. Skor ≥ 2 postpartum: profilaksis selama ≥ 10 hari. Rawat inap ≥ 3 hari atau readmisi nifas juga menjadi indikasi.⁵¹

TABEL 2. SKORING FAKTOR RISIKO TROMBOEMBOLI VENA⁵¹

Faktor Risiko yang Sudah Ada Sebelumnya	Skor
Riwayat VTE sebelumnya (kecuali berhubungan dengan operasi besar)	4
Riwayat VTE sebelumnya yang dipicu oleh operasi besar	3
Trombofilia risiko tinggi	3
Komorbiditas medis yang berhubungan dengan risiko tromboemboli seperti kanker,	3

gagal jantung, lupus eritematosus sistemik (SLE) aktif, artropati inflamasi (misalnya, rheumatoid arthritis), penyakit radang usus, sindrom nefrotik, diabetes melitus tipe 1 dengan nefropati, penyakit sel sabit, pengguna narkoba intravena aktif	
Riwayat keluarga dengan VTE tanpa provokasi atau VTE yang berkaitan dengan estrogen	1
Trombofilia risiko rendah	1
Usia ≥ 35 tahun	1
Obesitas baik sebelum maupun hamil ataupun pada awal kehamilan	
BMI ≥ 30 kg/m ²	1
BMI ≥ 40 kg/m ²	2
Paritas ≥ 3 kali (seorang wanita dikategorikan memiliki paritas ≥ 3 setelah melahirkan anak sebanyak tiga kali)	1
Merokok	1
Varises vena yang jelas (simptomatik atau di atas lutut atau disertai dengan flebitis, udem, atau perubahan kulit)	1

Faktor Risiko Obstetri

Preeklampsia	1
ART (assisted reproductive technology)/IVF (in vitro fertilisation) (hanya pada antenatal)	1
Hamil kembar	1
Operasi sesar setelah persalinan sudah dimulai (operasi emergensi)	2
Operasi sesar elektif	1
Prosedur persalinan dengan bantuan instrumen seperti forseps atau vakum yang dapat menyebabkan trauma vaskular.	1
Persalinan lama (>24 jam)	1
Perdarahan post partum	1
Persalinan < 37 minggu	1
Stillbirth (lahir mati)	1

Faktor Risiko Transien

Setiap prosedur bedah selama kehamilan atau masa nifas (kecuali repair perineum emergensi), seperti apendektomi atau sterilisasi pascapersalinan.	3
Hiperemesis	3
Ovarian Hyperstimulation Syndrome (hanya pada trimester pertama)	4
Infeksi sistemik saat ini	1
Imobilisasi, dehidrasi	1

Penilaian Faktor Risiko VTE

- Jika total skor ≥ 4 selama kehamilan, pertimbangkan profilaksis trombotik sejak trimester pertama.
- Jika total skor 3 selama kehamilan, pertimbangkan profilaksis trombotik mulai usia kehamilan 28 minggu.

- Jika total skor ≥ 2 setelah persalinan, pertimbangkan profilaksis trombotik selama setidaknya 10 hari.
- Jika dirawat di rumah sakit selama kehamilan, pertimbangkan profilaksis trombotik.
- Jika mengalami rawat inap berkepanjangan (≥ 3 hari) atau dirawat kembali dalam masa nifas, pertimbangkan profilaksis trombotik.

Bagi pasien dengan risiko perdarahan, perlu dilakukan diskusi antara risiko perdarahan dan trombotik, dengan berkonsultasi kepada dokter spesialis hematologi.

V. OBAT ANTIKOAGULAN PADA KEHAMILAN

Penggunaan terapi antikoagulan pada wanita hamil memerlukan pertimbangan khusus yang mencakup risiko dan manfaat bagi ibu dan janin. Diskusi bersama pasien penting dilakukan sebelum memulai terapi agar pilihan pengobatan sesuai dengan preferensi dan nilai pasien. Sebagian besar wanita yang telah menggunakan antikoagulan sebelum hamil akan tetap membutuhkannya selama kehamilan dan masa nifas.⁹

Unfractionated heparin (UFH) dan *low molecular weight heparin* (LMWH) tidak melewati plasenta dan dianggap aman digunakan selama kehamilan. Perubahan fisiologis seperti peningkatan volume darah maternal, laju filtrasi glomerulus, dan ikatan protein plasma dapat memperpendek waktu paruh dan menurunkan kadar puncak plasma, sehingga pemberian heparin selama kehamilan sering memerlukan dosis lebih tinggi dan frekuensi yang lebih sering. Dosis UFH disesuaikan dengan nilai *aPTT*, sedangkan LMWH disesuaikan berdasarkan berat badan. Dosis *prophylactic* dan *intermediate* bersifat tetap sesuai jenis obat yang digunakan. LMWH lebih disukai dibandingkan UFH karena memiliki profil farmakokinetik yang stabil, risiko perdarahan dan trombositopenia yang lebih rendah, serta efek minimal terhadap kepadatan tulang.

Namun, menjelang persalinan, LMWH memiliki keterbatasan seperti waktu paruh yang panjang, sulit dipantau dengan *aPTT*, dan tidak adanya antagonis spesifik, yang menjadi perhatian dalam perencanaan anestesi neuraksial dan risiko perdarahan peripartum.⁹

Regimen dosis heparin meliputi LMWH profilaksis (misalnya enoxaparin 40 mg/hari), intermediate (40 mg/12 jam), hingga *adjusted-dose* (1 mg/kg/12 jam, target *anti-Xa* 0,6–1,0 IU/mL). UFH profilaksis diberikan berdasarkan trimester, sedangkan dosis terapeutik UFH ≥ 10.000 unit/12 jam disesuaikan untuk mencapai *aPTT* 1,5–2,5 kali nilai kontrol. LMWH, UFH, dan warfarin dapat digunakan selama menyusui karena tidak diekskresikan dalam jumlah signifikan ke dalam ASI. LMWH dikontraindikasikan pada kondisi seperti gangguan perdarahan, trombositopenia berat, stroke akut, gagal ginjal berat, atau hipertensi tidak terkontrol.⁵¹

Warfarin merupakan antagonis vitamin K yang berisiko menyebabkan embriopati jika digunakan pada trimester pertama. Penggunaannya selama kehamilan dibatasi, kecuali pada wanita dengan katup jantung mekanik, di mana risiko tromboisis sangat tinggi. Pendekatan multidisiplin diperlukan, dan pilihan terapi dapat meliputi LMWH atau UFH sepanjang kehamilan, atau peralihan dari heparin ke warfarin setelah trimester pertama, kemudian kembali ke heparin menjelang persalinan. Jika persalinan terjadi saat pasien masih menggunakan warfarin, tindakan seperti operasi sesar serta pemberian vitamin K dan FFP mungkin dibutuhkan pada neonatus.⁹

Direct oral anticoagulants (DOACs) seperti dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dan betrixaban sebaiknya dihindari selama kehamilan dan menyusui karena dapat melewati plasenta dan ditemukan dalam ASI. Data keamanan masih terbatas, dan terdapat potensi risiko koagulasi janin.⁹ Wanita yang

menggunakan DOAC sebaiknya dialihkan ke LMWH sebelum konsepsi atau segera setelah kehamilan terkonfirmasi.⁹

TABEL 3. KONTRAINDIKASI/PERINGATAN DALAM PENGGUNAAN LMWH⁵¹

Kontraindikasi/Peringatan dalam Penggunaan LMWH
Gangguan perdarahan yang diketahui (misalnya hemofilia, penyakit von Willebrand, atau koagulopati yang didapat).
Perdarahan aktif pada masa antenatal atau postpartum.
Wanita dengan risiko tinggi mengalami perdarahan besar (misalnya plasenta previa).
Trombositopenia (jumlah trombosit $< 75 \times 10^9/L$).
Stroke akut dalam 4 minggu terakhir (baik hemoragik maupun iskemik).
Penyakit ginjal berat (laju filtrasi glomerulus [GFR] < 30 mL/menit/1,73m ²).
Penyakit hati berat (waktu protrombin di atas rentang normal atau terdapat varises yang diketahui).
Hipertensi yang tidak terkontrol (tekanan darah > 200 mmHg sistolik atau > 120 mmHg diastolik).

TABEL 4. REGIMEN ANTIKOAGULAN⁹

Regimen Antikoagulan	Dosis Antikoagulan
LMWH profilaksis	Enoxaparin 40 mg/hari, SC Dalteparin 5.000 unit/hari, SC Tinzaparin 4.500 unit/hari, SC Nadroparin 2.850 unit/hari, SC
LMWH dosis intermediet	Enoxaparin 40 mg/12 jam, SC Dalteparin 5.000 unit/12 jam, SC
<i>Adjusted-dose (therapeutic)</i>	Enoxaparin 1mg/kg/12 jam Dalteparin 100 unit/kg/hari Tinzaparin 175 unit/kg/hari
LMWH	Dalteparin 100 unit/kg/12 jam Targetkan kadar <i>anti-Xa</i> dalam rentang terapeutik 0,6–1,0 unit/mL, 4 jam setelah injeksi terakhir untuk regimen dua kali sehari; dosis yang sedikit lebih tinggi mungkin diperlukan untuk regimen sekali sehari.
UFH profilaksis	UFH 5.000-7.500 unit/12 jam, SC, pada trimester pertama UFH 7.500-10.000 unit/12 jam, SC, pada trimester kedua UFH 10.000 unit/12 jam, SC, pada trimester ketiga, kecuali <i>aPTT</i> meningkat
<i>Adjusted-dose (therapeutic)</i>	UFH 10.000 unit/12 jam, SC dengan dosis yang disesuaikan untuk menargetkan <i>aPTT</i> dalam rentang terapeutik (1,5–2,5 $\times$ kontrol) 6 jam setelah injeksi.
UFH	
Antikoagulan	LMWH dosis profilaksis,

postpartum	intermediat, atau disesuaikan selama 6–8 minggu sesuai indikasi. Antikoagulan oral dapat dipertimbangkan pada periode postpartum berdasarkan durasi terapi yang direncanakan, menyusui, dan preferensi pasien.
------------	--

VI. STRATEGI PEMBERIAN ANTIKOAGULAN PADA KEHAMILAN DAN NIFAS

1. AWAL KEHAMILAN

Pedoman *American Society of Hematology* (ASH) 2018 merekomendasikan pendekatan individual dalam pemberian tromboprofilaksis selama kehamilan dan nifas. Tromboprofilaksis tidak rutin diberikan pada wanita yang menjalani teknologi reproduksi berbantu, kecuali jika terjadi *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS), di mana *low molecular weight heparin* (LMWH) dapat dipertimbangkan. Wanita dengan riwayat *venous thromboembolism* (VTE) yang tidak dipicu atau dipicu oleh faktor hormonal disarankan menjalani tromboprofilaksis selama kehamilan, sedangkan pada VTE yang dipicu oleh faktor sementara non-hormonal dan tanpa faktor risiko lain, tidak diperlukan. Semua pasien dengan riwayat VTE sebaiknya mendapat tromboprofilaksis selama masa nifas.⁵²

Terkait trombofilia, tromboprofilaksis antepartum dapat diberikan pada pasien dengan defisiensi antitrombin dan riwayat keluarga, mutasi homozigot faktor V Leiden atau prothrombin, atau kombinasi trombofilia. Sebaliknya, tromboprofilaksis antepartum tidak dianjurkan pada pasien dengan mutasi heterozigot tanpa riwayat keluarga. Untuk postpartum, profilaksis dianjurkan pada pasien dengan defisiensi antitrombin dan riwayat keluarga, dan dapat dipertimbangkan pada kasus kombinasi trombofilia meskipun tanpa riwayat keluarga.⁵²

Pada wanita hamil tanpa trombofilia atau riwayat VTE, dan hanya satu faktor risiko klinis, profilaksis tidak diperlukan. LMWH *prophylactic dose* lebih disarankan dibandingkan *adjusted-dose* selama kehamilan.⁵²

2. MASA PERSALINAN

Bagi pasien yang menggunakan LMWH dosis terapeutik, persalinan terjadwal dengan penghentian LMWH dianjurkan untuk menurunkan risiko perdarahan. Pasien yang menggunakan dosis profilaksis dapat menjalani persalinan spontan tanpa penghentian rutin. LMWH profilaksis harus dihentikan 12 jam sebelum induksi, sedangkan dosis terapeutik dihentikan 24 jam sebelumnya. Untuk *unfractionated heparin* (UFH) dosis ≥ 7.500 unit dua kali sehari, evaluasi koagulasi laboratorium dianjurkan.⁹

Anestesi regional harus ditunda setidaknya 12 jam setelah dosis LMWH profilaksis terakhir dan 24 jam untuk dosis terapeutik. LMWH tidak boleh diberikan dalam 4 jam setelah anestesi spinal atau pencabutan kateter epidural.⁵¹ Pada kasus tertentu, konversi dari LMWH ke UFH menjelang persalinan dapat dilakukan untuk mengurangi risiko hematoma spinal, mengingat UFH memiliki waktu paruh yang lebih pendek.⁹

Jika diperlukan, protamin sulfat dapat digunakan sebagai antagonis UFH dan sebagian LMWH, namun jarang dibutuhkan, terutama pada dosis profilaksis.⁹

3. MASA NIFAS

Pasien dengan risiko tinggi tetap disarankan melanjutkan tromboprofilaksis setidaknya selama 6 minggu postpartum. Waktu optimal memulai kembali antikoagulan belum pasti, tetapi pendekatan rasional adalah 4–6 jam setelah persalinan pervaginam dan 6–12 jam setelah operasi sesar. Studi menunjukkan

tidak ada peningkatan perdarahan bermakna jika enoksaparin diberikan kembali dalam 5–24 jam setelah persalinan pervaginam dan 12–36 jam setelah sesar.⁹

Jika dibutuhkan antikoagulasi segera, UFH intravena dapat digunakan. Alat kompresi pneumatik direkomendasikan hingga pasien dapat mobilisasi dan antikoagulan dilanjutkan.⁹

Bagi pasien yang memerlukan antikoagulasi lebih dari 6 minggu dan tidak menyusui, warfarin atau DOAC dapat dipertimbangkan. Warfarin dimulai 24 jam setelah persalinan dan dikombinasikan dengan LMWH atau UFH sampai INR stabil 2,0–3,0 selama dua hari berturut-turut.⁹ Dosis awal warfarin adalah 5 mg/hari selama dua hari, lalu disesuaikan dengan INR. Karena warfarin memerlukan waktu untuk mencapai efek terapeutik, banyak pasien memilih melanjutkan LMWH hingga 6 minggu pascapersalinan.⁹

LMWH, UFH, dan warfarin tidak diekskresikan secara signifikan ke dalam ASI dan aman untuk digunakan selama menyusui.⁹

VII. KESIMPULAN

Kehamilan merupakan kondisi fisiologis yang menimbulkan keadaan hiperkoagulabel. Risiko tromboemboli vena meningkat sekitar 4–5 kali lipat dibandingkan populasi non-hamil, dengan puncak insidens terjadi pada masa nifas (terutama 6 minggu pertama postpartum). Faktor risiko berupa trombofilia (kongenital atau didapat), riwayat trombosis sebelumnya, imobilisasi, riwayat pembedahan, indeks massa tubuh tinggi (≥ 30 kg/m²), serta kehamilan kembar, semakin meningkatkan kemungkinan terjadinya tromboemboli vena selama kehamilan atau pascapersalinan. *Unfractionated heparin* (UFH) dan *low molecular weight heparin* (LMWH)

merupakan terapi lini pertama. LMWH lebih disukai karena profil farmakokinetik yang lebih stabil, risiko trombositopenia dan osteoporosis lebih rendah, serta pemberian yang lebih praktis. Pemilihan obat dan dosis antikoagulan disesuaikan dengan kondisi ibu serta rencana persalinan. Antikoagulan dihentikan atau disesuaikan menjelang persalinan untuk mengurangi risiko perdarahan dan komplikasi anestesi neuraksial. Warfarin dan DOACs tidak direkomendasikan selama kehamilan. Warfarin bersifat teratogenik, terutama pada trimester pertama, dan dapat menyebabkan perdarahan janin. Direct oral anticoagulants (DOACs), seperti rivaroxaban dan dabigatran, juga tidak direkomendasikan karena data keamanan yang terbatas dan potensi transfer ke janin.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Ortel TL, Neumann I, Ageno W. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738.
- [2]. Siegal DM, Eikelboom JW, Lee SF, Rangarajan S, Bosch J, Zhu J, *et al.* Variations in Incidence of Venous Thromboembolism in Low-, Middle- and High-Income Countries. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):1-25.
- [3]. Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: The Q-VTE study cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):13-21.
- [4]. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. 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(14):419-496.
- [5]. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:469-484.
- [6]. Heit J, Kobbervig C, James A, Petterson T, Bailey K, Melton Iii J. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
- [7]. Philipson J, Thunström E, Svanvik T, *et al.* Incidence and time trends of pregnancy-related first-times venous thromboembolism: a 33-year

- Swedish birth registry study. *J Thromb Haemost.* 2025;1-10.
- [8]. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MSV. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. *N Engl J Med.* 2014;1-9.
- [9]. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2018;132(1):1-17.
- [10]. Patel JP, Green B, Patel RK, Marsh MS, Davies JG, Arya R. Population pharmacokinetics of enoxaparin during the antenatal period. *Circulation.* 2013;128(13):1462-1469.
- [11]. Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022;33(5):581-598.
- [12]. Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb Res.* 2018;169:123-127.
- [13]. Romualdi E, Dentali F, Rancan E. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):270-281.
- [14]. Lapelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. *StatPearls.* Published online 2023.
- [15]. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):273-280.
- [16]. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Text Book of Medical Physiology.* 14th ed. Elsevier; 2021.
- [17]. Garmo C, Burns B. Physiology, Clotting Mechanism. *StatPearls.* Published online 2018.
- [18]. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Platelet. *StatPearls.* Published online 2025.
- [19]. Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(5):397-402.
- [20]. Moiz B. A Review of Hemostasis in Normal Pregnancy and Puerperium. *Natl J Heal Sci.* 2017;2(3):123-127.
- [21]. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(3):339-352.
- [22]. Langer AL, Connell NT. Update on pregnancy-associated venous thromboembolism. *Thromb Updat.* 2022;8:1-7.
- [23]. Jay RM, Lui P. How anticoagulants work. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2006;10(2):30-39.
- [24]. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: Past, present, and future. *Pharmaceuticals.* 2016;9(3):1-12.
- [25]. Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Unfractionated heparin: optimizing laboratory monitoring and reducing unwanted interference in everyday hemostasis test practice. *Polish Arch Intern Med.* 2024;134(3):1-9.
- [26]. Ball CM, Featherstone PJ. The history of heparin. *Anaesth Intensive Care.* Published online 2024.
- [27]. Wiebe EM, Stafford AR, Fredenburgh JC, Weitz JI. Mechanism of catalysis of inhibition of factor IXa by antithrombin in the presence of heparin or pentasaccharide. *J Biol Chem.* 2003;278(37):35767-35774.
- [28]. Spadarella G, Di Minno A, Donati MB, Mormile M, Ventre I, Di Minno G. From unfractionated heparin to pentasaccharide: Paradigm of rigorous science growing in the understanding of the in vivo thrombin generation. *Blood Rev.* 2020;39:1-13.
- [29]. Olson S. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases. *Biochemie.* 2010;92(11):1587-1596.
- [30]. Setiabudy RD. *Hemostasis Dan Trombosis.* 6th ed. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018.
- [31]. Yu S, Chi Y, Ma X, Li X. Heparin in sepsis: current clinical findings and possible mechanisms. *Front Immunol.* 2024;15:1-15.
- [32]. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188-203.
- [33]. Amerali M, Politou M. Tinzaparin—a review of its molecular profile, pharmacology, special properties, and clinical uses. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(10):1555-1565.
- [34]. Kasthuri RS, Glover SL, Jonas W, et al. PF4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FcγRI. *Blood.* 2012;119(22):5285-5293.
- [35]. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2016;31(8):947-957.
- [36]. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Compendium and Review of CHEST Guidelines 2012-2021. *Chest.* 2024;166(2):388-404.
- [37]. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy.* 2012;32(6):546-558.
- [38]. Koster A, Ljajikj E, Faraoni D. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(1):129-136.
- [39]. May JE, Siniard RC, Taylor LJ, Marques MB, Gangaraju R. From Activated Partial

-
- Thromboplastin Time to Antifactor Xa and Back Again. *Am J Clin Pathol*. 2022;157(3):321-327.
- [40]. Patel P, Varacallo MA. Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH). *StatPearls*. Published online 2025.
- [41]. Anggraini, D., Maani, H., & Rofinda, Z. D. (2018). Coagulation activity and D-dimer in sepsis patients. *Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory*, 24(2), 151-154.
- [42]. Jaspers TCC, Keyany A, Maat B, Meijer K, van den Bemt PMLA, Khorsand N. Therapeutically dosed low molecular weight heparins in renal impairment: a nationwide survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(9):1469-1479.
- [43]. Bauersachs RM. Fondaparinux Sodium: Recent Advances in the Management of Thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2023;28:1-14.
- [44]. Hao Z, Jin DY, Stafford DW, Tie JK. Vitamin K-dependent carboxylation of coagulation factors: Insights from a cell-based functional study. *Haematologica*. 2020;105(8):2164-2173.
- [45]. Rishavy MA, Hallgren KW, Wilson L, Singh S, Runge KW, Berkner KL. Warfarin alters Vitamin K metabolism: a surprising mechanism of VKORC1 uncoupling necessitates an additional reductase. *Blood*. 2018;131(25):2826-2835.
- [46]. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology*. Published online 2009:277-285.
- [47]. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: Incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(3):300-319.
- [48]. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(3):245-253.
- [49]. Hwang HG, Lee JH, Bang SM. Incidence of Pregnancy-Associated Venous Thromboembolism: Second Nationwide Study. *Thromb Haemost*. 2022;123(9):904-910.
- [50]. James AH. Review Thrombosis in Pregnancy and Maternal Outcomes. *Birth Defect Res*. 2015;105:159-166.
- [51]. Raia-Barjat T, Edebiri O, Chauleur C. Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1-8.
- [52]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a. 2015;(37):1-40.
- [53]. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317-3359.
-