



HIPERKOAGULASI PADA IBU HAMIL DENGAN COVID-19

Enjelina¹

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Enjelina, Pendidikan Profesi Dokter, Universitas Lampung.

E-Mail: Enjelina.ar1920@gmail.com

Received 24 Maret 2022; **Accepted** 29 Maret 2022; **Online Published** 28 April 2022

Abstrak

Kehamilan adalah keadaan protrombotik fisiologis, wanita hamil mungkin berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi koagulopati dan/atau tromboemboli yang terkait dengan COVID-19.

Metode yang digunakan adalah studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal nasional dan internasional, metode ini berupaya meringkas kondisi pemahaman terkini mengenai suatu topik.

Hasil yang didapatkan, 1063 wanita memenuhi kriteria inklusi, di mana tiga (0,28, 95% CI 0,0 hingga 0,6) memiliki trombosis arteri dan/atau vena, tujuh (0,66, 95% CI 0,17 hingga 1,1) memiliki DIC, dan tiga lainnya (0,28, 95% CI 0,0-0,6) mengalami koagulopati tanpa memenuhi definisi DIC. 537 wanita (56%) telah dilaporkan melahirkan dan 426 (40%) memiliki kehamilan yang sedang berlangsung. Ada 17 (1,6, 95% CI 0,85 hingga 2,3) kematian ibu di mana DIC dilaporkan sebagai faktor. berdasarkan data menunjukkan bahwa koagulopati dan tromboemboli keduanya meningkat pada kehamilan yang terkena COVID-19

Keywords: COVID-19, Kehamilan, Koagulopati, Komplikasi hematologi.

PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) disebabkan oleh virus Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sindrom pernafasan akut parah. Pertama kali munculnya virus ini adalah di Wuhan, Hubei, China, pada bulan Desember 2019. COVID-19 disebabkan oleh virus yang sangat berbahaya sehingga menyebar dengan sangat cepat di Indonesia dan ada di setiap wilayah. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah mengkonfirmasi COVID-19 adalah pandemi dan di Indonesia, COVID-19 dipastikan sebagai bencana nasional².

Infeksi menimbulkan gejala berat, sedang atau ringan, gejala klinis utama adalah demam (suhu > 38 derajat celsius), batuk dan sesak napas. Juga diikuti

kram parah, kelelahan, mialgia, gejala gastrointestinal. Pada kasus yang parah, kondisi dapat memburuk dengan cepat, seperti syok septik, ARDS, asidosis metabolik yang menetap dan perdarahan/disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari². Oleh karena itu, di banyak negara, termasuk pemerintah Indonesia, pencegahan dan pengendalian infeksi COVID-19 terutama menyangkut kelompok rentan yang berisiko lebih besar, salah satunya adalah ibu hamil¹⁵

Wanita hamil berisiko mengalami gangguan kesehatan, terutama infeksi yang disebabkan oleh perubahan fisiologi tubuh dan mekanisme respon imun³. Wanita hamil dengan COVID-19 terjadi pada trimester pertama, kedua, dan ketiga. Pada trimester pertama,

walaupun sejauh ini belum terbukti ibu hamil dapat menularkan COVID-19, infeksi COVID-19 pada ibu hamil dapat memengaruhi organogenesis dan perkembangan janin. Semakin dini kasus infeksi, semakin besar pula risiko keguguran².

Sampai saat ini, pengetahuan tentang infeksi COVID-19 dalam hubungannya dengan kehamilan dan janin masih terbatas dan belum ada rekomendasi spesifik untuk penanganan ibu hamil dengan COVID-19. Berdasarkan data yang terbatas tersebut dan beberapa contoh kasus pada penanganan Coronavirus sebelumnya (SARS-CoV dan MERS-CoV) dan beberapa kasus COVID-19, dipercaya bahwa ibu hamil memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya penyakit berat, morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan populasi umum

Efek samping pada janin berupa persalinan preterm juga dilaporkan pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19. Akan tetapi informasi ini sangat terbatas dan belum jelas apakah komplikasi ini mempunyai hubungan dengan infeksi pada ibu. Sampai saat ini juga masih belum jelas apakah infeksi COVID-19 dapat melewati rute transplasenta menuju bayi. Meskipun ada beberapa laporan dimana bayi pada pemeriksaan didapatkan pemeriksaan positif dengan adanya virus beberapa saat setelah lahir, tetapi penelitian ini perlu validasi lebih lanjut tentang transmisi ini apakah terjadi di dalam kandungan atau di postnatal. Saat ini tidak ada data yang mengarahkan untuk peningkatan risiko keguguran yang berhubungan dengan COVID-19⁴.

Laporan kasus dari studi sebelumnya dengan SARS dan MERS tidak menunjukkan hubungan yang

meyakinkan antara infeksi dengan risiko keguguran atau kematian janin di trimester dua. Oleh karena tidak adanya bukti akan terjadinya kematian janin intra uterin akibat infeksi COVID-19, maka kecil kemungkinan akan adanya infeksi kongenital virus terhadap perkembangan janin. Terdapat laporan kasus pada persalinan prematur pada wanita dengan COVID-19, namun tidak jelas apakah persalinan prematur ini iatrogenik atau spontan. Persalinan iatrogenik disebabkan persalinan karena indikasi maternal yang berhubungan dengan infeksi virus, meskipun terdapat bukti adanya perburukan janin dan KPD preterm pada satu laporan kasus¹.

Wanita hamil merupakan kelompok yang rentan mengalami gangguan kesehatan khususnya penyakit infeksi dikarenakan adanya perubahan fisiologi tubuh dan mekanisme respon imun di dalam tubuhnya. Selain itu juga terdapat perubahan imunitas tubuh dari arah Th1 ke arah Th2¹. Menurut data dari Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI), 13,7% perempuan hamil lebih mudah terinfeksi COVID 19, dibandingkan mereka yang tidak hamil. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal. Sampai saat ini, pengetahuan tentang infeksi COVID-19 dalam hubungannya dengan kehamilan dan janin masih terbatas dan belum ada rekomendasi spesifik untuk penanganan ibu hamil dengan COVID-19⁸.

ISI

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal nasional dan internasional, metode ini berupaya meringkas kondisi pemahaman terkini mengenai suatu topik. Studi literatur memberikan ringkasan berupa publikasi terbaik dan paling relevan, kemudian membandingkan hasil yang disajikan makalah. Studi literatur menyajikan ulang materi yang pernah diterbitkan sebelumnya, membandingkan dan menyatukan hasil-hasil temuan dari literatur-literatur terdahulu dan melaporkan fakta. Tinjauan literatur menentukan berbagai persamaan dan perbedaan berbagai hasil temuan serta memberikan ringkasan berupa publikasi terbaik dan paling relevan yang disajikan dalam artikel.

Jenis sumber data pada penelitian ini yaitu menggunakan jenis data sekunder, yang mana data tersebut berasal dari hasil penelitian yang telah

HASIL PENELITIAN

1.063 wanita dengan COVID-19 dalam kehamilan telah dilaporkan, tiga (0,28, 95% CI 0,0 hingga 0,6)) memiliki penyakit tromboemboli, tujuh (0,66, 95% CI 0,17 hingga 1,1) telah didiagnosis dengan DIC, dengan tiga lainnya (0,28, 95% CI 0,0 hingga 0,6)) tercatat memiliki koagulopati. Lima ratus tiga puluh tujuh (56%) telah dilaporkan sembuh/sembuh dan telah melahirkan dan 426 (40%) telah dilaporkan sembuh/sembuh dengan kehamilan yang sedang berlangsung¹⁰. Selain itu, Pereira dkk menjelaskan 2/60 pasien dengan deep vein thrombosis (DVT); namun, laporan ini didiskontokan dari total di atas karena kurangnya hasil kehamilan yang dilaporkan 95% CI 0,0 hingga 0,6) tercatat memiliki koagulopati. Lima ratus tiga puluh tujuh (56%) telah dilaporkan sembuh/sembuh dan setelah melahirkan dan 426 (40%)

dilakukan sebelumnya dan sumber data tersebut telah sesuai dengan memenuhi baik itu dari kriteria inklusi maupun dari kriteria eksklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti. Adapun kriteria inklusi yang dimaksud dalam penelitian ini meliputi artikel berbahasa Indonesia dan Inggris, memuat materi tentang COVID-19 dan ibu hamil, artikel fulltext dan dapat di unduh, berasal dari database google scholar dengan rentang waktu 2019-2021.

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah artikel yang membahas jenis virus lain selain COVID-19. Pengumpulan data yang dilakukan oleh peneliti yaitu dengan cara melakukan pencarian pada database google cendekia dengan kata kunci “COVID-19 ibu hamil”, “COVID-19 kehamilan”, dan COVID-19 pada ibu hamil”,serta “COVID-19 pada kehamilan”. Data yang telah diperoleh dikompulsi, dianalisis, serta disimpulkan.

telah dilaporkan sembuh/sembuh dengan kehamilan yang sedang berlangsung¹¹. Dari 1063 wanita hamil yang termasuk dalam penelitian saat ini, ada 17 kematian (1,6, 95% CI 0,85 hingga 2,3). DIC dilaporkan dalam dua kasus (12%). Kami juga mencatat insiden yang lebih tinggi dari kejadian trombotik pada non-survivors, dengan emboli paru terjadi dalam dua kasus (berbeda dengan kasus DIC) dan trombosis arteri basilar bersamaan dalam satu kasus. Seratus tiga puluh dua/1033 (13,0%) wanita dengan COVID-19 dalam penelitian ini memerlukan perawatan di ICU. Kadar trombosit dan D-dimer dilaporkan pada beberapa kasus dimana hasil hematologi tidak memenuhi kriteria DIC dan pasien tidak dinyatakan mengalami koagulopati. Selain kasus yang tercatat memiliki koagulopati, D-dimer tercatat meningkat pada 31 dari 38 kasus¹².

PEMBAHASAN

COVID-19 memengaruhi sistem hematopoiesis dan hemostasis secara signifikan. Limfopenia merupakan temuan laboratorium tersering pada kasus klinis. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memiliki nilai prognostik pada kasus COVID-19. Parameter inflamasi seperti C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), dan IL-6 ditemukan meningkat pada COVID-19. Biomarker lain seperti ferritin dan prokalsitonin juga ditemukan meningkat pada COVID-19⁷. Parameter gangguan koagulasi yang dapat ditemukan pada COVID-19 meliputi peningkatan konsentrasi D-dimer, pemanjangan prothrombin time (PT) atau activated partial thromboplastin time (aPTT), peningkatan fibrinogen, dan trombositopenia. D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis¹⁷. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. Peningkatan D-dimer ditemukan pada trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, DIC, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan vaskulitis¹².

Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan merupakan prediktor terjadinya ARDS, kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, dan kematian. Studi oleh Zhou et al., menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer >1.0. Patogenesis koagulopati dan thrombosis pada COVID-19.14 SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui reseptor ACE2. Respon imun yang berlebihan menyebabkan badai sitokin, memicu respon inflamasi lokal dan sistemik yang menyebabkan keadaan hiperkoagulasi dan endotelopati, dapat menyebabkan terbentuknya makrotrombus atau mikrotrombus sistemik. SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; ACE-2, angiotensin converting enzyme 2; GI, gastrointestinal; IL,

interleukin; TNF, tumor necrosis factor; IFN, interferon; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; EC, endothelial cells; TF, tissue factor; ULVWF, ultralarge von Willebrand factor; FVIII, factor VIII; ARDS, acute respiratory distress syndrome⁸.

Trombosit, dan mikropartikel dalam sirkulasi akan menempel pada endotel yang teraktivasi, bersama dengan tissue factor (TF) dan formasi neutrophil extracellular traps (NETs) akan menginisiasi kaskade koagulasi, akibatnya dihasilkan trombin dalam jumlah banyak dan menyebabkan keadaan hiperkoagulasi. Trias Virchow merupakan dasar pemahaman tentang trombosis yang meliputi jejas endotel, stasis aliran darah, dan hiperkoagulasi. Trombosis dan tromboemboli yang terjadi pada COVID-19 mengikuti konsep trias Virchow. Jejas endotel 752 $\mu\text{L}/\text{mL}$ merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19¹¹. D-dimer >1.5 $\mu\text{L}/\text{mL}$ merupakan prediktor tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 88.5%. Pemanjangan PT >3 detik atau aPTT >5 detik merupakan penanda koagulopati dan prediktor komplikasi trombotik pada pasien COVID-19¹⁰.

Peningkatan fibrinogen sering ditemukan pada COVID-19 dan berkorelasi dengan proses inflamasi dan kadar IL-6, namun pada kasus berat dapat terjadi penurunan kadar fibrinogen sebagai akibat perburukan koagulopati¹². Trombositopenia pada COVID-19 dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti badai sitokin yang menyebabkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang, inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh infeksi virus pada sumsum tulang, peningkatan autoantibodi dan kompleks imun yang menyebabkan destruksi trombosit, dan jejas paru yang menyebabkan agregasi trombosit dan konsumsi trombosit sehingga menyebabkan berkurangnya

trombosit dalam sirkulasi. Trombositopenia berhubungan dengan mortalitas pada pasien COVID-19¹⁷. Sebanyak 1476 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 306 pasien (20.7%) mengalami trombositopenia. Tingkat mortalitas rumah sakit pada kelompok trombosit 0-50.000/ μ l, 50.000-100.000/ μ l, 100.000-150.000/ μ l, dan >150.000/ μ l secara berturut-turut 92.1%, 61.2%, 17.5%, dan 4.7%. Semakin rendah jumlah trombosit, maka tingkat mortalitas semakin tinggi. Abnormalitas parameter koagulasi pada COVID-19 berat dapat menyerupai DIC. 183 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 15 (71.4%) dari 21 pasien COVID-19 yang meninggal memenuhi kriteria DIC berdasarkan sistem skoring DIC (skor ≥ 5)¹⁷.

Peningkatan fibrinogen pada penelitian ini, seiring dengan peningkatan CRP yang signifikan, dianggap sebagai respon normal pada fase akut infeksi. Manifestasi klinis koagulopati pada COVID-19 Beberapa studi telah menunjukkan bahwa komplikasi koagulopati sering terjadi pada pasien COVID-19 berat dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Koagulopati pada COVID-19 menjadi predisposisi terjadinya tromboemboli vena maupun arteri akibat aktivasi kaskade koagulasi yang disebabkan inflamasi berlebihan, disfungsi endotel, aktivasi trombosit, dan stasis aliran darah karena imobilisasi⁷. Disamping keadaan infeksi aktif, inflamasi berlebihan, dan imobilisasi, faktor risiko tambahan kejadian trombosis pada COVID-19 meliputi usia tua (>65 tahun), obesitas, kanker, kehamilan, gagal jantung, dan riwayat tromboemboli sebelumnya¹³. Kejadian trombosis juga dapat terjadi pada pasien COVID-19 berat yang tidak memiliki faktor risiko sebelumnya¹⁴.

Keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19 telah dikaitkan dengan kondisi menyerupai DIC karena banyak pasien COVID-19 berat yang memenuhi kriteria DIC. Meskipun demikian, temuan klinis utama pada DIC terkait sepsis adalah perdarahan, sedangkan

temuan klinis utama pada koagulopati COVID-19 adalah trombosis. Perdarahan jarang terjadi pada COVID-19.³⁵ Literatur menunjukkan bahwa kejadian tromboemboli vena merupakan komplikasi trombosis tersering pada pasien COVID-19 berat. Klok et al., meneliti kejadian trombosis vena dan arteri yang meliputi trombosis vena dalam, emboli paru, stroke iskemik, infark miokard, dan emboli arteri sistemik pada 184 pasien COVID-19 berat yang dirawat di unit perawatan intensif. Penelitian ini melaporkan bahwa insiden kumulatif komplikasi trombosis adalah sebesar 31%¹⁶.

Tromboemboli vena ialah komplikasi trombosis terbanyak yang ditemukan, mayoritas adalah emboli paru. Tromboemboli vena yang tinggi pada pasien COVID-19 berat yang dirawat di unit perawatan intensif. Hal ini berkaitan dengan prognosis yang buruk¹⁷. Skor prediksi Padua dapat digunakan untuk menilai risiko tromboemboli vena pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Sebanyak 1026 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa 40% pasien memiliki risiko tinggi tromboemboli vena (skor prediksi Padua ≥ 4). Pasien dengan risiko tinggi tromboemboli vena berhubungan dengan usia yang lebih tua, kebutuhan akan perawatan di unit perawatan intensif, penggunaan ventilasi mekanik, dan mortalitas yang lebih tinggi akibat komplikasi tromboemboli vena dibandingkan pasien dengan risiko rendah tromboemboli vena¹¹. Kejadian trombosis arteri relatif lebih jarang ditemukan dibandingkan tromboemboli vena insiden stroke sebesar 5% pada 221 pasien yang dirawat dengan COVID-19. Pasien stroke memiliki lebih banyak faktor risiko dibandingkan pasien non-stroke, meliputi usia tua, hipertensi, diabetes, penyakit jantung koroner, dan riwayat stroke sebelumnya. D-dimer dan CRP ditemukan lebih tinggi pada pasien stroke, menandakan keadaan hiperinflamasi dan hiperkoagulan yang mungkin berperan dalam kasus

stroke pada COVID-19.³⁷ Mao et al., melaporkan insiden stroke iskemik sebesar 5.7% pada 78 pasien COVID-19 berat⁵. Kejadian trombotik juga dapat mengenai arteri perifer. Mestres et al., melaporkan kasus trombotik arteri perifer pada 4 pasien COVID-19, 3 pasien diantaranya mengalami trombotik arteri infrapopliteal pada arteri distal di salah satu atau kedua kaki, dan 1 pasien diantaranya mengalami trombotik arteri femoral-popliteal dan radial-ulnar. Keempat pasien tersebut tidak memiliki komorbid atau penyakit⁶ kardiovaskular yang mendasari sebelumnya. Hal ini

SIMPULAN

Komplikasi hematologis lebih sering diamati pada wanita hamil dengan infeksi COVID-19 (1,26%) dibandingkan pada wanita tidak hamil (0,45%). Meskipun lebih banyak temuan peningkatan D-dimer pada pasien yang dites positif COVID-19 di luar

diduga diakibatkan oleh keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19. Pemantauan koagulopati pada COVID-19 Pasien COVID-19 yang rawat jalan tidak perlu rutin diperiksa penanda koagulasi, seperti D-dimer, PT, platelet, dan fibrinogen. Meskipun kelainan penanda koagulasi ini berhubungan dengan keluaran yang buruk, namun hingga kini masih dibutuhkan data prospektif yang mendukung pemeriksaan penanda koagulasi pada pasien COVID-19 asimtomatik atau ringan¹⁶.

kehamilan, kejadian DIC dan kejadian trombotik jarang dilaporkan pada wanita hamil. Identifikasi komplikasi hemostatik dan trombotik mungkin masih penting secara klinis dalam mengenali pasien hamil yang memiliki risiko kematian lebih tinggi akibat COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Briet, J., McAuliffe, FM., Baalman, JH. (2020). Is termination of early pregnancy indicated in women with COVID-19. Correspondence/European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 251:266284.
2. Burhan, E., Isbaniah, F., Susanto, AD., et al. (2020). Pneumonia Covid_19 Diagnosis & Penatalaksanaan Di Indonesia. Vol 55. doi:10.1331/JAPhA.2015.14093
3. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L. (2020). Karakteristik klinis ibu hamil dengan Covid-19 di Wuhan. Cina N Engl J Med.;382: e100. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009226>.
4. Daru J, Katie W, Beverley JH. (2021). COVID-19, thrombosis and pregnancy. Thrombosis Update. Vol 5(1):1-4.
5. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, et al. DIC score in pregnant women--a population based modification of the international society on thrombosis and hemostasis score. (2014). PLoS One.;9(4):e93240Published 2014 Apr 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.009324>.
6. Gidlof S, Savchenko J, Brune T, Josefsson H. COVID-19 in pregnancy with comorbidities: more liberal testing strategy is needed. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(7):948–9. <https://doi.org/10.1111/aogs.13862>
7. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin- angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. Clin Chim Acta. 2020;507:167-173.

8. Ikatan Dokter Indonesia. (2020). Rekomendasi IDI : Pemberian Antikoagulan Profilaksis pada Pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit. Jakarta.
9. Kemenkes. 2021. Surat Edaran HK.02.01/I/2007/2001. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
10. Kobayashi J. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. (2014). *Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:1500–6. <https://doi.org/10.1111/jog.12426>.
11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. (2020). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.*;189(5):846- 847.
12. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e440.
13. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Perez-Medina T. (2020), clinical course of coronavirus Disease-2019 (COVID-19) in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):839–47. <https://doi.org/10.1111/aogs.13921>.
14. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. (2021). Rekomendasi POGI Terhadap Vaksinasi COVID-19 Bagi Ibu Hamil.
15. Qiao, J. (2020). What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women. *The Lancet*, 395, 760–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
16. RCOG. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. In: Information for health care professionals. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2020.
17. 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.
18. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
19. Taylor F, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327–30