



Check for updates

## Tromboemboli Dalam Kehamilan: Sebuah Tinjauan Pustaka

Ayumi Syifa Sakura,<sup>1</sup> Sidhi Laksono,<sup>2,3\*</sup><sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Jakarta, Indonesia<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Banten, Indonesia<sup>3</sup>Depertemen Jantung dan Pembuluh darah, Rumah Sakit Jantung Siloam Diagram, Depok, Indonesia

*Korespondensi Penulis:	Riwayat Artikel:	
sidhilaksono@uhamka.ac.id	Dikirim:	11 Juni 2025
	Diterima:	31 Juli 2025
	Terbit:	31 Juli 2025

### Tinjauan Pustaka

#### Abstrak

*Venous Thromboembolism (VTE)* menyebabkan mortalitas dan morbiditas pada ibu hamil dan postpartum. Kehamilan meningkatkan risiko penyebab VTE sampai empat hingga lima kali dibandingkan pada wanita yang tidak hamil dan risiko akan meningkat 30 sampai 60 kali pada postpartum. VTE terdiri dari dua bentuk utama, yaitu deep vein thrombosis (DVT) dan pulmonary embolism (PE). Patofisiologi VTE dijelaskan melalui triad Virchow: stasis vena, kerusakan endotel, dan hiperkoagulabilitas. Manifestasi klinis VTE pada kehamilan menyerupai fisiologis kehamilan sehingga dilakukan pemeriksaan diagnosis untuk mendiagnosa VTE, pemeriksaan diagnosis dilakukan menggunakan alat diagnostik yang aman untuk ibu hamil dan janin. Antikoagulan dapat diberikan untuk terapi sejak VTE terdiagnosa. VTE. Studi ini menjelaskan mengenai tromboembolisme pada kehamilan yang mencakup faktor risiko, patofisiologi, diagnosis dan terapi pada wanita hamil dan wanita pasca melahirkan.

**Kata Kunci:** Deep Vein Thrombosis (DVT); Pulmonary Embolism (PE); Tromboembolisme (VTE)

#### Abstract

*Venous Thromboembolism (VTE)* causes mortality and morbidity in pregnant and postpartum women. Pregnancy increases the risk of causing VTE by four to five times compared to non-pregnant women and the risk increases 30 to 60 times postpartum. VTE encompasses two major clinical entities: deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The pathophysiology of VTE is explained by Virchow's triad, which includes venous stasis, endothelial injury, and hypercoagulability. The clinical manifestations of VTE in pregnancy resemble the physiology of pregnancy so that a diagnostic examination is carried out to diagnose VTE. Diagnostic tests are carried out using diagnostic tools that are safe for pregnant women and the fetus. Anticoagulants can be given for therapy since VTE is diagnosed. VTE. This study will explain about thromboembolism in pregnancy which includes risk factors, pathophysiology, diagnosis and therapy in pregnant women and postpartum women.

**Keywords:** Deep Vein Thrombosis (DVT); Pulmonary Embolism (PE); Thromboembolism (VTE)



## PENDAHULUAN

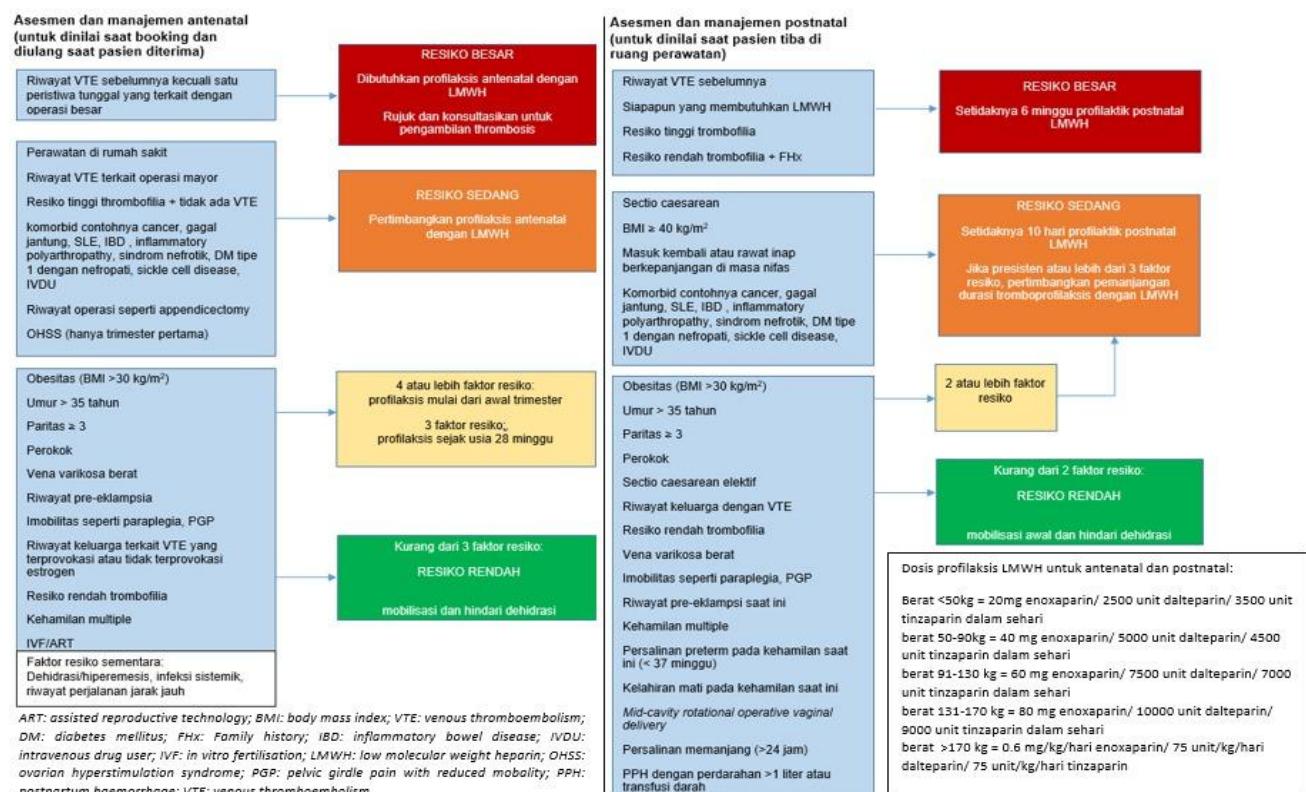
*Venous Thromboembolism* (VTE) merupakan faktor mortalitas terbesar dalam kehamilan. Lebih dari 1 juta orang di Amerika dan lebih dari 700.000 orang di Eropa mengalami VTE, dan akan berlanjut menjadi penyebab morbitas dan mortalitas. VTE merupakan penyebab mortalitas terbesar keenam dalam kehamilan pada United States, sedangkan merupakan penyebab mortalitas pertama pada Irlandia.<sup>1,2</sup> Di UK, VTE juga merupakan penyebab kematian pertama pada wanita yang sedang hamil bahkan sampai setelah melahirkan. Mayoritas terjadinya VTE adalah pada masa postpartum dan yang sering terjadi adalah pada 6 minggu pertama pasca melahirkan. Pada masa antenatal, setengah dari kejadian VTE adalah terjadi pada trimester pertama atau trimester kedua kehamilan. Terdapat 1.5 per 100.000 kematian pada VTE selama kehamilan di UK.<sup>3,4</sup> Terdapat nilai risiko absolut pada wanita hamil yaitu 12.2 per 10.000 dibanding 2 per 10.000 yang tidak hamil, sehingga dapat dilihat bahwa risiko VTE meningkat 6 kali lebih tinggi pada wanita hamil dibanding wanita yang tidak hamil.<sup>5</sup>

Kehamilan meningkatkan risiko penyebab VTE sampai empat hingga lima kali dibandingkan pada wanita yang tidak hamil dan risiko akan meningkat 30 sampai 60 kali pada postpartum.<sup>6</sup> Usia ibu saat kehamilan, obesitas, dengan tingginya angka peningkatan dilakukan *section caesarean* yang menjadikan faktor risiko tertinggi terjadinya VTE pada kehamilan sehingga VTE dapat menjadi penyebab kematian terbesar pada kehamilan dan pasca melahirkan di seluruh dunia.<sup>3,4</sup> Klasifikasi dari VTE adalah *deep vein thrombosis* (DVT) dan emboli paru atau *pulmonary embolism* (PE). DVT adalah klasifikasi terbesar dari VTE yang kemudian dapat menyebabkan emboli paru.<sup>7,2</sup> DVT sering terjadi pada kehamilan sedangkan emboli paru lebih sering terjadi pada postpartum.<sup>6</sup> Pada masa antepartum terjadi 2/3 kasus DVT dan pada tiap trimester terjadi 1/3 kasus DVT, sedangkan pada masa postpartum terjadi 43-60% kasus emboli paru Di Amerika dan negara berkembang, penyebab utama mortalitas yang bukan karena kehamilan pada ibu hamil disebabkan karena emboli paru. Terdapat 1.1 sampai 1.5 dari 100.000 persalinan menjadi insiden mortalitas akibat emboli paru di Inggris dan Eropa.<sup>8</sup>

## FAKTOR RISIKO

Dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil, faktor risiko VTE meningkat 2 kali lebih tinggi pada kehamilan trimester pertama dan kedua, kemudian meningkat 9 kali lipat pada trimester ketiga, dan akan 80 kali lebih meningkat pada 2 sampai 6 minggu pertama postpartum.<sup>6,9</sup> Abortus pada kehamilan juga akan meningkatkan risiko terjadinya VTE 2 kali lebih tinggi dibandingkan wanita yang tidak hamil.<sup>10</sup>

Berbagai macam faktor risiko terjadinya VTE pada kehamilan seperti terdapat riwayat VTE sebelumnya, trombofilia yang diturunkan maupun yang didapat, usia kehamilan ibu yaitu diatas 35 tahun, indeks massa tubuh diatas  $30 \text{ kg/m}^2$ , jumlah kelahiran  $\geq 3$ , merokok, terdapat vena varikosa yang luas, riwayat kondisi medis sebelumnya seperti kanker, gagal jantung, atau *inflammatory bowel disease*, kehamilan ganda, pre eklampsia, *section caesarean*, persalinan yang memanjang ( $>24$  jam), kematian janin, kelahiran prematur, perdarahan postpartum dengan kehilangan darah  $> 1 \text{ L}$  atau hingga dibutuhkan transfusi (gambar 1).<sup>3,11</sup> Wanita dengan trombofilia bawaan dapat meningkatkan risiko 15 kali lebih tinggi terjadinya VTE dibanding wanita yang tidak hamil, risiko absolut terjadinya DVT adalah 146 per 10.000 kehamilan dan terjadinya emboli paru adalah 43 per 10.000 kehamilan. Wanita yang memiliki risiko VTE sebelumnya pada keluarga dapat meningkat 4 kali lipat terjadinya VTE bahkan tanpa ada riwayat trombofilia sebelumnya. Pada sindroma antifosfolipid antibodi yaitu pada trombofilia yang didapat akan meningkatkan angka kejadian VTE sampai 5% hingga 12%.<sup>5</sup> Selain itu, risiko terjadinya VTE juga akan meningkat 5% sampai 12% pada wanita dengan abortus berulang dan kematian janin.<sup>6</sup>



Gambar 1. Faktor Risiko VTE pada Kehamilan.<sup>11</sup>

## PATOFSIOLOGI

Tromboemboli dapat terjadi akibat adanya Virchow's triad yaitu adanya statis vena, kerusakan vaskular, dan juga hiperkoagulabilitas darah. Faktor tersebut akan meningkat selama masa kehamilan.<sup>3,5</sup> Tekanan akibat pembesaran uterus akan mengkompres vena cava inferior dan vena iliaka.<sup>12,13</sup> Hal tersebut menyebabkan obstruksi pada vena balik dan terjadi statis vena pada ekstremitas bagian bawah. Pada kehamilan juga terjadi peningkatan hormon yang dapat menginduksi dilatasi kapasitas pada vena sehingga dapat menurunkan kecepatan vena dan mengakibatkan aliran vena terhambat dan inkompentensi katup pada vena.<sup>3,5</sup> Peningkatan estradiol pada kehamilan menyebabkan pengeluaran mediator infamalasi yaitu *nitric oxide* sehingga menyebabkan penyempitan pada vena.<sup>12,13</sup> Plasenta yang terlepas dari dinding rahim saat persalinan dan juga persalinan *caesar* dapat menyebabkan trauma sehingga menginisiasi kaskade koagulasi. Terjadi peningkatan thrombin dan *clotting factor I* (fibrinogen), faktor V, VII, VIII, IX, X, dan XII dan juga terjadi penurunan pada antikoagulan seperti protein C dan protein S pada kehamilan.<sup>3,5</sup> Selama 48 jam pasca persalinan, aktivitas fibrinolitik akan menurun sehingga akan menyebabkan pembentukan *clotting* pada masa awal persalinan.<sup>3,5</sup>

Saat persalinan terjadi perubahan fisiologis, hal tersebut berguna untuk memfasilitasi hemostasis pada saat persalinan namun dapat mengganggu kaskade koagulasi karena akan berefek pada *prothrombin time* (PT) dan *partial thromboplastin time* (PTT). Pada keadaan fisiologis, protein S akan berinteraksi dengan protein C untuk menginaktivasi faktor Va dan VIIIa secara langsung namun pada keadaan hamil terjadi hiperestrogen yang dapat menurunkan aktivitas dari protein S. Selain itu, peningkatan kadar dan aktivitas pada *thrombin-activated fibrinolysis inhibitor*, *plasminogen activator inhibitor-1* dan *plasminogen activator inhibitor-2* dapat menginhibisi fibrinolysis.<sup>12,13</sup> Semua faktor tersebut meningkatkan 6 - 11% risiko terjadinya DVT pada kehamilan. Maka bisa disimpulkan bahwa kehamilan dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas yang berkaitan dengan peningkatan koagulasi dan fibrinolisis.<sup>14,15</sup>

## MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis VTE dalam kehamilan tidak spesifik, bahkan gejalanya mirip dengan ibu hamil pada umumnya seperti edema dan nyeri pada ekstremitas bawah. Pada sebuah studi, uterus yang membesar akibat kehamilan menekan vena iliaka sinitra sehingga terjadi gejala pada ekstremitas bawah sebelah kiri, pada vena iliaka atau vena femoralis juga bisa terbentuk thrombus. Hal inilah yang menyebabkan insidensi DVT di iliofemoral pada wanita hamil terlihat bergejala pada akhir masa kehamilannya.<sup>16</sup>

Perubahan fisiologis pada wanita hamil juga dapat menyerupai dengan gejala emboli paru atau PE, sehingga gejala PE juga sulit untuk diidentifikasi pada wanita hamil. Namun terdapat gejala yang dapat mengarah pada penyakit ini seperti palpitas, nyeri dada yang pleuristik, sianosis, dan batuk.<sup>3</sup>

## DIAGNOSIS

Dibanding wanita hamil, DVT lebih sering terjadi pada wanita hamil. Namun DVT pada ibu hamil sulit didiagnosa sehingga jika tidak tertangani dengan baik akan menyebabkan PE. 79% DVT pada ibu hamil disebabkan dari vena iliofemoral sehingga menyebabkan keluhan paling banyak pada vena proksimal tungkai kiri.<sup>17</sup> Manifestasi klinis DVT pada ibu hamil mirip dengan perubahan fisiologis yang terjadi pada ibu hamil seperti edema pada tungkai bawah, nyeri pada pelvis dan punggung. Kriteria *Well's* dan *Geneva* adalah kriteria untuk mendiagnosa DVT namun kriteria ini sulit digunakan untuk wanita hamil.<sup>18</sup> Parameter yang dapat digunakan untuk mendiagnosa DVT pada ibu hamil disebut dengan *LEFT rule* yaitu terdapat gejala pada tungkai kiri, perbedaan ukuran lingkar betis  $>2\text{cm}$ , dan kumpulan gejala yang terlihat pada trimester pertama. *LEFT rule* dapat digunakan pada kasus dimana diagnosa awal tidak dapat ditegakkan menggunakan *compressive ultrasound*.<sup>19</sup> Kehamilan dapat meningkatkan kadar D-dimer lebih dari normal yaitu  $>500\text{ng/ml}$ , kadar D-dimer meningkat terutama pada trimester kedua dan ketiga kehamilan dimana hal ini dapat terlihat seperti VTE, sehingga penggunaan D-dimer untuk menentukan diagnosa VTE pada kehamilan tidak direkomendasikan.<sup>20,11</sup>

*Compressive ultrasound* (CUS) dapat dijadikan sebagai pemeriksaan untuk penegakkan diagnosa awal VTE pada kehamilan. Dapat diketahui bahwa *ultrasound* merupakan pemeriksaan yang paling aman untuk ibu hamil maupun janin dan juga pemeriksaan yang mudah dijangkau di fasilitas kesehatan. DVT yang terjadi pada femoropoliteal memiliki akurasi yang tinggi jika dilakukan pemeriksaan dengan CUS dengan sensitivitas 97% dan spesifisitas 94%. Sedangkan pada kebanyakan wanita hamil terjadi DVT pada daerah pelvis sehingga sulit dilakukan pemeriksaan dengan CUS dikarenakan terhalang oleh anatomi dan lokasi dari vena iliofemoral dan juga terhalang oleh uterus yang membesar karena kehamilan.<sup>21</sup> Pemeriksaan CUS juga dapat dilakukan pada wanita hamil dengan kecurigaan PE dengan gejala DVT. Berdasarkan *guideline RCOG*, pemeriksaan elektrokardiografi dan x-ray thorax dapat dilakukan sebagai pemeriksaan awal pada wanita dengan gejala PE akut. Namun jika kecurigaan PE tanpa gejala DVT dapat dilakukan pemeriksaan *ventilation/perfusion (V/Q) lung scan* atau *CT pulmonary angiogram (CTPA)*.<sup>3</sup>

## TERAPI

Pengobatan VTE dapat dilakukan pada wanita dengan gejala VTE yang khas sampai dibuktikan bahwa diagnosa tersebut bukan VTE.<sup>22</sup> Terapi VTE yang paling aman untuk ibu hamil maupun menyusui adalah *low molecular weight heparin* (LMWH), penggunaan LMWH diberikan secara subkutan.<sup>23</sup> LMWH memiliki derivat yaitu danaparoid. Penggunaan LMWH direkomendasikan karena heparin tidak menembus plasenta sehingga tidak menyebabkan antikoagulasi pada fetus dan juga memiliki risiko yang rendah untuk terjadinya *heparin-induced thrombocytopenia* (HIT). Namun LMWH tidak dapat digunakan pada pasien dengan kerusakan pada ginjal karena hampir sebagian besar LMWH dieksresikan melalui ginjal sehingga dapat diberikan dosis rendah LMWH yaitu enoxaparin dan dalteparin jika pasien memiliki *creatinine clearance* dibawah 30 ml/min atau dengan tinzaparin jika memiliki *creatinine clearance* dibawah 20 ml/min. UFH dapat diberikan karena efek yang cepat dan dapat digunakan sebagai pengganti LMWH pada pasien yang memiliki kerusakan ginjal. Dosis terapi profilaksis dan terapeutik LMWH dapat dilihat pada tabel 1 dan Tabel 2.<sup>11</sup>

Tabel 1. Terapi profilaksis dosis LMWH yang direkomendasikan oleh RCOG.<sup>11</sup>

Profilaksis	<50 kg	50-90 kg	91-130 kg	131-170 kg	>170 kg
Enoxapari n	20 mg perhari	40 mg perhari	60 mg perhari	80 mg perhari	0.6 mg/kgBB perhari
Dalteparin	2500 i.u perhari	5000 i.u perhari	7500 i.u perhari	10.000 i.u perhari	75 i.u/kgBB perhari
Tinzaparin	3500 i.u perhari	4500 i.u perhari	7000 i.u perhari	9000 i.u perhari	75 i.u/kgBB perhari

Tabel 2. Pengobatan terapeutik dosis LMWH yang direkomendasikan oleh RCOG.<sup>11</sup>

Terapeutik	<50 kg	50-69 kg	70-89 kg	90-109 kg	110-125 kg	>125 kg
Enoxapari n	40 mg 2 kali sehari atau 60 mg perhari	60 mg 2 kali sehari atau 90 mg perhari	80 mg 2 kali sehari atau 120 mg perhari	100 mg 2 kali sehari atau 150 mg perhari	120 mg 2 kali sehari atau 180 mg perhari	Dosis diberikan oleh hematologist
Dalteparin	5000 i.u 2 kali sehari atau 10.000 i.u perhari	6000 i.u 2 kali sehari atau 12.000 i.u perhari	8000 i.u 2 kali sehari atau 16.000 i.u perhari	10.000 i.u 2 kali sehari atau 20.000 i.u perhari	12.000 i.u 2 kali sehari atau 24.000 i.u perhari	Dosis diberikan oleh hematologist
Tinzaparin	175 i.u/kgBB perhari	175 i.u/kgBB perhari	175 i.u/kgBB perhari	175 i.u/kgBB perhari	175 i.u/kgBB perhari	175 i.u/kgBB perhari

Penggunaan warfarin dapat menyebabkan embriopati pada trimester awal kehamilan dan dapat menyebabkan perdarahan pada fetus hingga dapat menyebabkan perdarahan intrakranial jika digunakan pada trimester akhir kehamilan. Maka penggunaan warfarin dihindari pada kehamilan karena dapat meningkatkan risiko pada ibu hamil maupun janin. Penggunaan antikoagulan seperti dabigatran (inhibitor thrombin secara langsung) dan rivaroxaban dan apiksaban (inhibitor faktor Xa) belum ada informasi lebih lanjut apakah boleh digunakan pada kehamilan dikarenakan informasi yang rendah tentang keamanan dan efikasi pada janin.<sup>11</sup>

Perdarahan aktif atau risiko perdarahan yang tinggi (seperti plasenta previa), alergi, koagulopati yang didapat, trombositopenia, HIT, stroke akut dalam 4 minggu terakhir, kerusakan pada hati yang berat (dengan PT yang memanjang), dan hipertensi yang tidak terkontrol (tekanan darah sistol >200mmHg atau tekanan darah diastole >120mmHg) merupakan kontraindikasi diberikannya terapi antikoagulan.<sup>11</sup>

Terdapat efek samping LMWH pada 25% wanita hamil yaitu dapat menyebabkan lebam lokal pada daerah penyuntikan dan reaksi hipersensitivitas tipe IV yang lambat pada kulit setelah dilakukan penyuntikan secara subkutan.<sup>24</sup> Monitor seperti pemeriksaan darah tidak dibutuhkan pada pengobatan LMWH, namun dapat dilakukan penyesuaian dosis berkala dan dilakukan monitor pemeriksaan konsentrasi anti-Xa pada pasien dengan berat badan yang ekstrim, VTE yang berulang, defisiensi antitrombin atau terdapat penyakit ginjal. Pada pasien dengan penggunaan UFH dapat dilakukan pemeriksaan APTT 6 jam setelah pemberian dosis inisial dan diikuti pemeriksaan berkala satu kali sehari. Target terapi rasio APTT adalah 1.5-2.5 kali dari kontrol dan juga dilakukan pengecekan trombosit tiap 3-4 hari sejak hari ke 4 pemberian terapi sampai hari ke 14 dikarenakan terdapat risiko terjadinya HIT.<sup>22</sup>

## KESIMPULAN

Pada wanita hamil, resiko terkena VTE meningkat. Berbagai macam faktor risiko terjadinya VTE pada kehamilan seperti riwayat VTE sebelumnya, trombofilia, usia diatas 35 tahun, obesitas, jumlah kelahiran  $\geq 3$ , merokok, terdapat vena varikosa yang luas, riwayat kondisi medis sebelumnya. Tromboemboli dapat terjadi akibat adanya Virchow's triad yaitu adanya statis vena, kerusakan vaskular, dan juga hiperkoagulabilitas darah. CUS merupakan modalitas awal untuk mendiagnosa VTE dan aman pada wanita hamil, namun jika tidak bisa, *LEFT rule* menjadi alternatif untuk menegakkan diagnosa. LMWH direkomendasikan pada ibu hamil dengan VTE namun perlu diperhatikan kontraindikasinya.

## Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Virani, S. S. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
2. Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Pepke-Zaba, J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 41(4), 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
3. Kearsley, R., & Stocks, G. (2021). Venous thromboembolism in pregnancy—diagnosis, management, and treatment. *BJA Education*, 21(3), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.10.003>
4. Knight, M., Bunch, K., Tuffnell, D., Shakespear, J., Kotnis, R., Kenyon, S., & Kurinczuk, J. J. (2019). *Saving Lives, Improving Mothers' Care Maternal, Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme*.
5. Nichols, K. M., Henkin, S., & Creager, M. A. (2020). Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(18), 2128–2141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.090>
6. Kalaitzopoulos, D. R., Panagopoulos, A., Samant, S., Ghalib, N., Kadillari, J., Daniilidis, A., ... Spyrou, N. (2022). Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thrombosis Research*, 211, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.002>
7. Bellesini, M., Robert-Ebadi, H., Combescure, C., Dedionigi, C., Le Gal, G., & Righini, M. (2021). D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(10), 2454–2467. <https://doi.org/10.1111/jth.15432>
8. Airlangga, M. P. (2017). Diagnosis dan Tatalaksana Tromboemboli pada Kehamilan. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 1(02). <https://doi.org/10.30651/qm.v1i02.633>
9. Parunov, L. A., Soshitova, N. P., Ovanesov, M. V., Pantaleev, M. A., & Serebriyskiy, I. I. (2015). Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(3), 167–184. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21105>
10. Liu, N., Vigod, S. N., Farrugia, M. M., Urquia, M. L., & Ray, J. G. (2018). Venous thromboembolism after induced abortion: a population-based, propensity-score-matched cohort study in Canada. *The Lancet Haematology*, 5(7), e279–e288. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30069-3)
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015). *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium*.
12. James, A. H. (2015). Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(3), 159–166. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21106>

13. Soma-Pillay, P., Nelson-Piercy, C., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(2), 89–94. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021>
14. Brenner, B. (2004). Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research*, 114(5–6), 409–414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
15. Cerneca, F., Ricci, G., Simeone, R., Malisano, M., Alberico, S., & Guaschino, S. (1997). Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 73(1), 31–36. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)02734-6](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(97)02734-6)
16. Chan, W. S., Spencer, F. A., & Ginsberg, J. S. (2010). Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *Canadian Medical Association Journal*, 182(7), 657–660. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091692>
17. McLean, K., & Cushman, M. (2016). Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. *Hematology*, 2016(1), 243–250. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.243>
18. Cohen, S. L., Feizullayeva, C., McCandlish, J. A., Sanelli, P. C., McGinn, T., Brenner, B., & Spyropoulos, A. C. (2020). Comparison of international societal guidelines for the diagnosis of suspected pulmonary embolism during pregnancy. *The Lancet Haematology*, 7(3), e247–e258. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30250-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30250-9)
19. Chan, W.-S., Lee, A., Spencer, F. A., Crowther, M., Rodger, M., Ramsay, T., & Ginsberg, J. S. (2009). Predicting Deep Venous Thrombosis in Pregnancy: Out in “LEFT” Field? *Annals of Internal Medicine*, 151(2), 85. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00004>
20. Khalafallah, A. A., Morse, M., Al-Barzan, A.-M., Adams, M., Dennis, A., Bates, G., ... Brain, T. (2012). D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: A single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thrombosis Research*, 130(3), e171–e177. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.05.022>
21. Palmgren, J., & Kirkinen, P. (1996). Venous circulation in the maternal lower limb: a Doppler study with the Valsalva maneuver. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 8(2), 93–97. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1996.08020093.x>
22. Simcox, L. E., Ormesher, L., Tower, C., & Greer, I. A. (2015). Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breathe*, 11(4), 282–289. <https://doi.org/10.1183/20734735.008815>
23. Greer, I. A., & Nelson-Piercy, C. (2005). Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 106(2), 401–407. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0626>
24. Middeldorp, S., & Ganzevoort, W. (2020). How I treat venous thromboembolism in pregnancy. *Blood*, 136(19), 2133–2142. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000963>