



Arbets-och referensgruppen för hemostasrubbningar, HEM-ARG

### ARG-rapport nr. 79

## Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi

### Kapitel 2. Hemostatsförändringar under graviditet

*Roza Chaireti, Malin Öndemark, Isa Reuterwall*

Uppdaterat 2024-05-16

#### Hyperkoagulabilitet vid normal graviditet

Det normala koagulationssystemet upprätthåller balans mellan pro- och antikoagulationsfaktorer, så att varken trombosor eller blödningar uppkommer. Under graviditet förskjuts denna balans mot det prokoagulanta hållet som en fysiologisk mekanism för att skydda kvinnan mot en allvarlig blödning under graviditet och förlossning. Detta leder till förhöjd trombosrisk och medieras genom förhöjda nivåer av koagulationsfaktorer, sänkta nivåer av koagulationshämmare samt minskad fibrinolys [1]. De flesta förändringarna börjar redan under första trimestern och blir alltmer uttalade successivt under graviditeten.

#### Förändring av koagulationsfaktorer

Fibrinogennivåerna stiger redan under första trimestern och når maximala nivåer under sen graviditet [2]. Andra koagulationsfaktorer som ökar tilltagande under graviditet är II, VII, VIII, X, och XII. Dessa nivåer ökar oftast mellan 20–

200 procent [3]. Koagulationsfaktorerna V och IX är antingen oförändrade eller ökar i mindre grad [2, 3]. Faktor XIII ökar under tidig graviditet men minskar därefter under resten av graviditeten, ner till cirka 50 procent av normalt värde [2]. Den enda koagulationsfaktor som sjunker tilltagande under graviditet är faktor XI. Faktor XI sjunker till en nivå som motsvarar 60–70 procent av normalt värde, sannolikt p.g.a. ökad konsumtion [2, 4].

Von Willebrandfaktor (vWF) är en av de faktorer som stiger mest under graviditet. Detta beror bl.a. på att vWF är ett akutfasprotein. vWF binder till faktor VIII som är ett hemostatiskt och inflammatoriskt protein. Faktor VIII och vWF stiger parallellt till mitten av andra trimestern. Därefter fortsätter vWF stiga enskilt vilket leder till en ökning av kvoten vWF/faktor VIII-aktivitet från 1 till ungefär 2 [2, 5]. ADAMTS-13, som klyver vWF, minskar tilltagande under graviditet vilket leder till ökad

trombocyttaggregation [6]. Tissue factor (TF) är väsentligen oförändrad jämfört med nivåer hos icke-gravida [7].

#### Förändring av koagulationshämmare

Protein S sjunker under graviditet och detta mäts bäst genom analys av fritt protein S snarare än totalt protein S. Om det finns misstanke om ärftlig protein S-brist bör prov för protein S tas först 12 veckor postpartum för att undvika falskt låg nivå. Nivåer av protein C är oförändrade eller i vissa fall förhöjda under graviditet [3, 8]. Graviditet är associerad med förvärvad resistens mot aktiverad protein C (APC) (se nedan) [9].

Antitrombin (AT) har tidigare ansetts vara oförändrad under graviditet men vissa studier har visat att AT -nivåerna kan sjunka med upp till 20 procent av normalvärde. AT-värdena ligger dock oftast inom normalt referensintervall [10]. AT minskar ytterligare direkt postpartum, cirka 30 procent av normalvärde. De lägsta nivåerna observeras oftast 12 timmar postpartum och kvarstår första dygnet efter förlossningen. AT stiger till normala nivåer cirka tre dagar postpartum [6, 11].

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) minskar under graviditet vilket leder till ytterligare aktivering av extrinsic coagulation pathway (tissue factor pathway) [12]. Trombomodulin är en naturlig antikoagulant lokaliserad på endotelet. Den spelar en roll i trombinkatalyserad aktivering av protein C och stiger under graviditet [3].

#### Förändring av fibrinolys

Graviditet är ett tillstånd med minskad fibrinolys. Plasminogen, tissue type

plasminogen activator (t-PA) och urokinase-type plasminogen activator stiger under graviditet [13, 14]. Samtidigt stiger fibrinolyshämmare såsom thrombin activatable fibrinolytic inhibitor (TAFI) och plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) [15]. PAI-1 nivåer stiger främst genom ökad produktion från endotelet i placentan och deciduan [4, 16]. Denna förändring är mest uttalad under senare graviditet. Plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) är mätbar redan under tidig graviditet och fortsätter att stiga successivt. PAI-2 är i princip obefintlig hos icke-gravida [17]. Förhöjda nivåer av PAI-1 och PAI-2 är den främsta orsaken bakom minskad t-PA aktivitet [17].

Trombinklyvningsprodukterna D-dimer och fibrinmonomer stiger under graviditet vilket indikerar ökad koagulationsaktivitet [18, 19].

#### Förvärvad aktiverad protein C resistens

APC resistens är bland de viktigaste orsakerna till graviditets-associerad hyperkoagulabilitet. APC inaktiverar aktiverad faktor V genom att klyva faktorn på tre positioner [20]. Faktor V Leiden är en mutation i faktor V och är den vanligast förekommande orsaken till ärftlig APC resistens [20]. Patofysiologin bakom APC resistens under graviditet som inte orsakas av faktor V Leiden mutation är inte helt klarlagd men under den andra och tredje trimestern noteras en signifikant minskning av APC aktivitet. Detta har kopplats till förhöjda nivåer av faktor VIII och minskade nivåer av protein S [21].

#### Trombocyttnivåer under graviditet

Trombocyttnivåerna är stabila inom referensintervallet hos de flesta gravida men lindrig graviditetsrelaterad trombocytopeni

observeras hos 5 procent av gravida [22, 23]. Samtidigt är mean platelet volume oförändrad [24] eller förhöjd [25]. Minskning av trombocyter under  $100 \times 10^9/L$  förekommer hos enbart 1 procent av okomplicerade graviditeter [26]. Graviditetsrelaterad trombocytopeni observeras främst under tredje trimestern och försvinner spontant postpartum. Det är viktigt att skilja mellan denna typ av trombocytopeni och andra tillstånd med liknande bild, såsom immunologisk trombocytopeni, ITP (se kapitel 9, Trombocytopeni och trombocytos under graviditet).

Trombocytnivåerna kan stiga under de första tre till fyra veckorna postpartum vilket kan bero på inflammatorisk aktivitet. Nivåerna sjunker därefter och når pre-gravida nivåer [27] på samma sätt som andra akutfasproteiner t.ex. C-reaktivt protein (CRP) och fibrinogen [4]. Huruvida trombocytaktiveringen ökar under graviditet är oklart [28, 29]. Vissa studier har dock visat förhöjd trombocytaggregation [30].

#### Förhöjd plasmavolym

Plasmavolymen börjar öka redan under graviditetsvecka sex. Därefter fortsätter

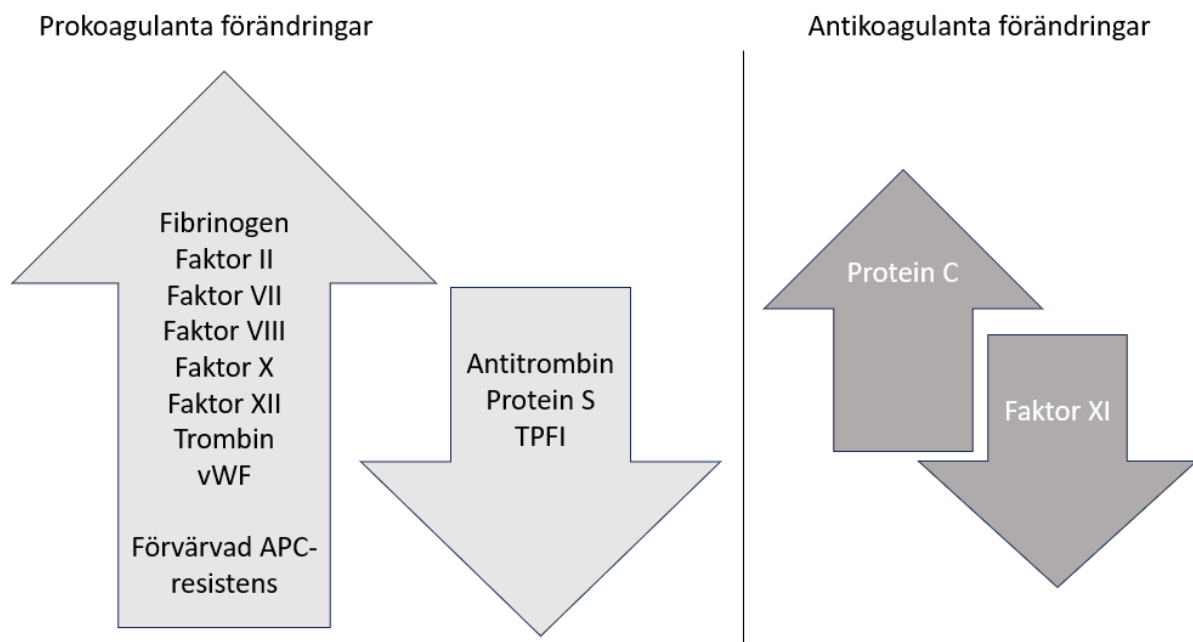
ökningen fram till graviditetsvecka 34, för att sedan nå en plåtå eller minska något [31]. I genomsnitt ökar volymen med 1,1–1,6 L plasma [32]. Denna plasmavolymökning leder till ytterligare förhöjd trombosrisk.

#### Ändringar i erythrocyter och leukocyter

Redan under graviditetsvecka åtta till tio börjar antalet erythrocyter stiga och denna ökning fortsätter tills nivån ligger på ungefär 20–30 procent högre värde jämfört med icke-gravida. Samtidigt noteras en mindre minskning av mean corpuscular volume (MCV) [33]. Trots detta räcker inte den förhöjda erythrocytnivån för att kompensera för ökad plasmavolym vilket leder till anemi [34].

Leukocyter stiger oftast under graviditet och förlossning. Postpartum stiger leukocyterna desto mer ju längre tid kvinnan har varit i förlossning. Neutrofila stiger tills de når en plåtå under andra eller tredje trimestern. Eosinofila stiger, basofila sjunker och lymfocyter och monocyter är stabila under graviditet [35, 36].

Figur 1. Koagulationsförändringar vid graviditet ger en övervikt för prokoagulation i riktning mot ökad trombosrisk och minskad blödningsbenägenhet.



vWF: von Willebrandfaktor; TPFI: Tissue factor pathway inhibitor

## Referenser

1. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010;38(2 Suppl):S57-63.
2. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153–168.
3. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:125-130.
4. Hellgren M, Blombäck M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141–154.
5. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176–182.
6. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:31-36.
7. Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Cerreras E, Miralles F, Cabero L. Coagulation and fi brinolysis in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1998;15:479–486.
8. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166.

9. Shu H, Wramsby M, Bokarewa M, Blombäck M, Bremme K. Decrease in protein C inhibitor activity and acquired APC resistance during normal pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:277–281.
10. James AH, Rhee E, Thames B, Philipp CS. Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thromb Res* 2014;134:648-51.
11. Dahlman T, Hellgren M, Blombäck M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1985;20:37-44.
12. Sandset PM, Hellgren M, Uvebrandt M, Bergström H. Extrinsic coagulation pathway inhibitor and heparin co-factor II during normal and hypertensive pregnancy. *Thromb Res* 1989;55:665–670.
13. Bonnar J, McNicol GP, Douglas AS. Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br Med J* 1969;3:387-9.
14. Nakashima A, Kobayashi T, Terao T. Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia; relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:95–101.
15. Ku DH, Arkel YS, Paidas MP, Lockwood CJ. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies. *Thromb Haemost.* 2003;90:1074. .
16. Kjellberg U, Andersson N-E, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527–531.
17. Holmes VA, Wallace JM (2005) Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans* 33(Pt 2):428–432.
18. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blombäck M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-7.
19. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. Br TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *J Haematol.* 2001;115:150-2.
20. Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG. Characterization of the molecular defect in factor V(R506Q). *J Biol Chem* 1995;270:4053–4057.
21. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *AJOG* 1997;177:162-169.
22. Matthews JH, Benjamin S, Gill DS, Smith NA. Pregnancy-associated thrombocytopenia: definition, incidence and natural history. *Acta Haematol.* 1990;84:24-9.
23. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL. Routine maternal platelet count: an assessment of a technologically driven screening practice. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:573-6.
24. Howarth S, Marshall LR, Barr AL, Evans S, Pontre M, Ryan N. Platelet indices during normal pregnancy and preeclampsia. *Br J Biomed Sci* 1999;56:20–22.
25. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy—hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 238–240.
26. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018; 379:32 .
27. Saha P, Stott D, Atalla R. Haemostatic changes in the puerperium '6 weeks postpartum' (HIP Study) - implication for maternal thromboembolism. *BJOG* 2009;116:1602-12.

28. Konijnenberg A, Stokkers EW, van der Post JAM, Schaap MC, Boer K, Bleker OP et al. Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: enhanced expression of cell adhesion molecules. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:461–469.
29. Star J, Rosene K, Ferland J, Dileone G, Hogan J, Kestin A. Flow cytometric analysis of platelet activation throughout normal gestation. *Obstet Gynecol* 1997;90:562–568. .
30. Loudon KA, Broughton Pipkin F, Heptinstall S, Fox SC, Mitchell JR, Symonds EM. A longitudinal study of platelet behaviour and thromboxane production in whole blood in normal pregnancy and the puerperium. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:1108–1114
31. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97:669
32. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:177
33. McLennan CE. Plasma volume late in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59:662.
34. Haram K, Nilsen ST, Ulvik RJ. Iron supplementation in pregnancy--evidence and controversies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:683.
35. Pramanik SS, Pramanik T, Mondal SC, Chanda R. Number, maturity and phagocytic activity of neutrophils in the three trimesters of pregnancy. *East Mediterr Health J* 2007;13:862.
36. Molberg P, Johnson C, Brown TS. Leukocytosis in labor: what are its implications? *Fam Pract Res J* 1994;14:229.