

## 2. Koagulationsmekanismen vid normal graviditet

*Erik Berntorp*

Nivån av flera koagulations- och fibrinolysfaktorer samt deras hämmare förändras under graviditet(1-3). Förändringarna leder i allmänhet, åtminstone teoretiskt, till ökad trombosbenägenhet, antagligen för att minska blödning under förlossningen.

### Globala tester

Vanligt förekommande screeninganalyser för koagulationsmekanismen utgörs av trombocyträkning, aktiverad partiell trombintid (APTT) och mätning av protrombinkomplexnivån (PK) uttryckt såsom International Normalized Ratio (INR). Blödningstid används numera inte eftersom metoden anses alltför osäker (3). Antalet trombocyter vid normal graviditet skiljer sig inte säkert från det som uppmätts hos icke gravida kvinnor, men det har rapporterats att det sker en signifikant sänkning av antalet trombocyter med graviditetens längd även om detta torde sakna klinisk betydelse. APTT, mäter flertalet av koagulationsfaktorerna i plasma och som kan jämföras med en standardiserad helblodskoagulationstid, är i allmänhet normal under graviditet. Detta gäller även PK (INR)-analysen. Protein S sjunker med åtföljande minskning av koagulationshämmning.

Man har vid graviditet även studerat koagulationsmekanismens samlade funktion med metoder i form av tromboelastografiska metoder som mäter trombocytfunktion, fibrinbildning och fibrinolys (Sonoclot, TEG, Rotem) och metoder som mäter trombingenerering.

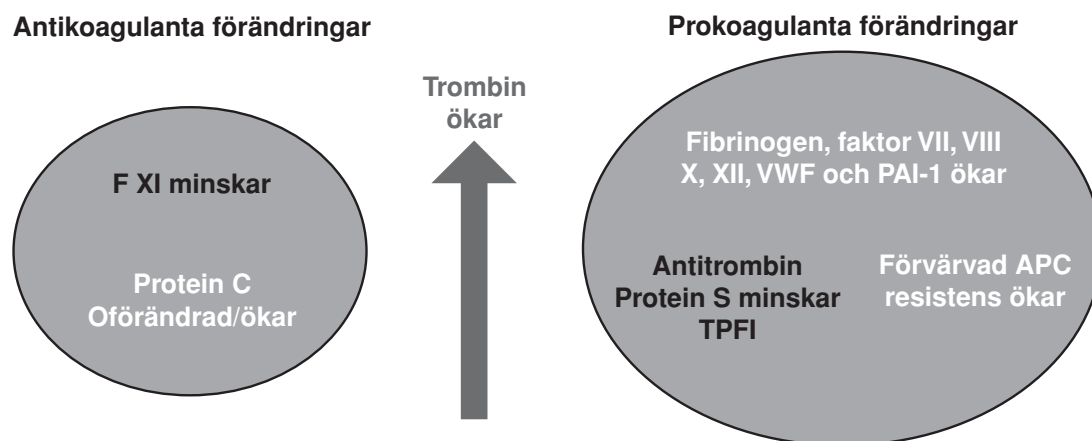
Vissa av metoderna används till exempel inom hjärtkirurgi och levertransplantation, som bedside-metoder, för att snabbt kunna styra behandlingen vid koagulationsrubbningar. Med dessa metoder har man kunnat påvisa att det föreligger en hyperkoagulation vid graviditet (4-6), det vill säga ett fynd som passar med vad man har funnit avseende flera andra enskilda koagulationsparametrar.

### Specialkoagulation

#### *Trombocyter*

Det finns inga hållpunkter för förändrad trombocytomsättning under graviditet och trombocytvolymen är oförändrad. Det finns heller inga hållpunkter för trombocytaktivering (7, 8). Även blödningstiden har rapporterats normal under okomplicerad graviditet (9). I linje med detta har också rapporterats oförändrade nivåer av betatromboglobulin och trombocytfaktor 4 (10). Det är viktigt att veta att trombocytopeni kan uppstå under en normal graviditet, exempelvis i form av immunologisk trombocytopen purpura, men också vid den mycket sällsynta åkomman typ 2B von Willebrands sjukdom. Vid denna von Willebrandvariant har von Willebrandfaktorn en ökad affinitet för trombocyter och kan således ge en ökad aggregation av trombocyter med trombocytopeni som följd (11).

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



### Prokoagulant faktorer

En gradvis ökning av plasmafibrinogen sker från andra månaden och nivån stiger upp till cirka 3-6 g/L i slutskedet av graviditeten. Även en rad andra koagulationsfaktorer påverkas (3). Höga fibrinogenvärden kan tänkas ge såväl ökad viskositet som ökad substrattillgång för trombin och därmed ge ökad trombosrisk. Traditionellt är fibrinogen särskilt en riskfaktor på artärsidan, exempelvis för hjärtinfarkt. Protrombin och faktor V påverkas endast obetydligt av graviditet emedan faktorerna VII, X och XII uppvisar en ökning. Särskilt faktor VII är en riskfaktor för tromboembolism men, liksom i fallet med fibrinogen, särskilt på artärsidan. Faktor VIII-aktiviteten stiger under graviditet och detta gäller också von Willebrandfaktorn. Såväl faktor VIII som von Willebrandfaktorn utgör sannolikt riskfaktorer för såväl venös som arteriell tromboembolism. Faktor IX förändras inte mycket under graviditet, däremot tycks faktor XI sjunka.

Sammanfattningsvis kan man alltså se ökning eller oförändrade nivåer av de flesta prokoagulant faktorer och en sänkning av faktor XI. Även faktor XIII sjunker under graviditeten men dettas tolkas som en effekt av ökad fibrinbildning under graviditetens gång;

faktor XIII binder fibrin kovalent så att lösligt fibrin omvandlas till olösligt fibrin. Den prokoagulant övervikten ger en ökad trombinbildning med ökade nivåer i blodplasma av biomarkörer såsom protrombinfragment 1+2 (F 1+2) och komplex av trombin och dess hämmare antitrombin (TAT) .

### Antikoagulant faktorer

När det gäller de antikoagulant faktorerna ses ibland en lätt sänkning av antitrombin, dock inom normalt referensområde, en oförändrad eller lätt stegrad protein C-nivå men en klar sänkning av protein S (2, 3, 12). Nivåerna av protein S har rapporterats återgå till det normala kanske först 12 veckor efter partus. Hämmaren av vävnadsfaktor, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), är sänkt under graviditet och därmed minskar hämningen av koagulationens inledningsfas via vävnadsfaktor-faktor VII. Man kan säga att det antikoagulant systemet förändras något i trombogen riktning liksom är fallet med det prokoagulant systemet. Eftersom båda systemen går i trombogen riktning skulle man kunna tänka sig att detta bidrar till ökad risk för venös tromboembolism under graviditet men samtidigt minskad blödningsrisk.

### **Resistens mot aktiverat protein C (APC) kan uppträda vid graviditet**

Resistens mot aktiverat protein C beskrevs 1993 av Dahlbäck (13) och den ansvariga mutationen, faktor V Leiden, av Bertina och medarbetare 1994 (14). Förekomst av APC-resistens kan mätas på flera olika sätt som illustrerar betydelsen av en normal FV molekyl för regleringen av blodkoagulationen. I det traditionella testet går analysen till på följande sätt. Till patientplasma sätter man aktiverat protein C, varefter koagulationen initieras med APT-tidsreagens och APTT mäts i sekunder. APC hämmar de aktiva formerna av koagulationsfaktor V och VIII (Va samt VIIIa), innebärande att APT-tiden normalt ungefär fördubblas om man sätter till APC jämfört med om man inte sätter till APC. Om patientplasma innehåller en faktor V-molekyl som inte hämmas av APC blir tidsförlängningen inte lika uttalad som om man har en normal faktor V-molekyl, det vill säga kvoten mellan APT-tiden i plasma med respektive utan tillsats av APC blir onormalt låg. Vid APC-resistens föreligger i allmänhet en förändrad faktor V-molekyl till följd av en punktmutation i faktorgen 1691 G-A (Faktor V Leiden). Om APC-resistenstestet görs med tillsats av faktor V-fri plasma till patientplasman, dvs man späder alla koagulationsfaktorer, utom faktor V, till normal nivå blir testet specifikt för patientens faktor V-molekyl. Numera har DNA-metodik med direktpåvisning av faktor V-mutationen införts istället för den plasmabaserade testen.

Det finns andra, förvärvade, orsaker till APC-resistens (förvärvad APC-resistens), där en mekanism utgörs av att koagulationsfaktor VIII ökar (vilket är fallet vid graviditet) och därmed blir svårare att hämma med APC. Mycket tyder på att en orsak till riskökningen för tromboembolism vid p-pillerbehandling utgörs av förvärvad APC-resistens och samma kan gälla graviditet även om det framförallt är vid p-piller som detta studerats med det

så kallade Rosingtestet (15). Mätning av funktionell APC resistens (förutom vid behov med DNA testet) ingår inte i klinisk rutin men väckte tidigare stort vetenskapligt intresse.

### **Fibrinolys**

Det fibrinolytiska systemets aktivitet sjunker under graviditetens gång men återgår till det normala inom några dygn efter förlossningen (2, 3). En rad förändringar i det fibrinolytiska systemet bidrar under graviditet till att den fibrinolytiska kapaciteten minskar. Även om proenzymet plasminogen och vävnadsaktivatorn (t-PA) ökar så motverkas detta av en kraftig stegring av plasminogenaktivatorinhibitor typ 1 (PAI-1), men även av att den placenteriverade hämmaren typ 2 (PAI-2) spelar en roll. De övriga fibrinolyshämmarna såsom alfa2-antiplasmin och trombinaktiverbar fibrinolysinhibitor (TAFI) påverkas mycket lite av en normal graviditet. Teoretiskt kan förändringarna i fibrinolysen ge ökad risk för venös trombos även om kopplingen mellan nedsatt fibrinolys och venös tromboembolism delvis har ifrågasatts (16). Fibrindegradationsprodukten (FDP) ökar något under andra hälften av graviditeten men drabbar inte alla och ökningen är liten. I linje med detta uppvisar även D-dimer en gradvis ökning. Förändringarna av FDP och D-dimer avspeglar en ökad fibrinbildning under graviditet.

### FAKTARUTA

Sammanfattningsvis aktiveras koagulationsmekanismen under graviditet i trombogen riktning vilket sannolikt bidrar till den ökade trombosrisken (Figur 1). Å andra sidan torde förändringarna minska blödningsrisken, något som åtminstone i äldre tider kan ha varit viktigt ur kvinnans och barnets synpunkt (17). Förändringarna kan tolkas som en effekt på leverfunktionen av stigande östrogennivåer under graviditeten. Förändringarna är diskreta och har ensamma ingen stor klinisk betydelse, men vid samtidig förekomst av ärftlig trombofili och/eller vid förekomst av exempelvis trombogena omgivningsfaktorer kan de få en roll som symptomutlösande faktor.

### Referenser

- Blomback M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, Bremme K, Hellgren M, Kaaja R, et al. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):855-8.
- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(2):125-30.
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):153-68.
- Kjellberg U, Hellgren M. Sonoclot signature during normal pregnancy. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):206-11.
- Sharma S, Uprichard J, Moretti A, Boyce H, Szydlo R, Stocks G. Use of thromboelastography to assess the combined role of pregnancy and obesity on coagulation: a prospective study. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(2):113-8.
- Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg*. 1997;85(1):94-8.
- Nicolini U, Guarneri D, Gianotti GA, Campagnoli C, Crosignani PG, Gatti L. Maternal and fetal platelet activation in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;83(1):65-9.
- Gatti L, Tenconi PM, Guarneri D, Bertulesi C, Ossola MW, Bosco P, et al. Hemostatic parameters and platelet activation by flow-cytometry in normal pregnancy: a longitudinal study. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24(4):217-9.
- Rymark P, Berntorp E, Nordsjö P, Liedholm H, Melander A, Gennser G. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. *J Perinatal Med*. 1994;22(3):205-11.
- Ayhan A, Akkok E, Urman B, Yarali H, Dundar S, Kirazli S. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;30(1):12-4.
- Ranger A, Manning RA, Lyall H, Laffan MA, Millar CM. Pregnancy in type 2B VWD: a case series. *Haemophilia*. 2012;18(3):406-12.
- Hellgren M. Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 4:244-7.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(3):1004-8.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64-7.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1997;97(1):233-8.
- Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*. 2001;115(1):150-2.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss--a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemostas*. 1998;79(1):69-73.