

I cambiamenti a livello emostatico in gravidanza

Hemostatic changes in pregnancy

Paolo Simioni ¹, Elena Campello ¹

¹ Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

Abstract

Normal pregnancy is associated with changes in all aspects of haemostasis, including increase in concentrations of most clotting factors, decreasing concentrations of some of the natural anticoagulants and diminishing fibrinolytic activity. These changes help in maintaining placental function during pregnancy but result in a state of hypercoagulability that may predispose to thrombosis and placental vascular complications. During pregnancy, the concentrations of coagulation factors V, VII, VIII, IX, X, XII and von Willebrand factor rise significantly, accompanied by a pronounced increase in fibrinogen levels which increases up to two-fold from non-pregnant levels. Furthermore, there is a decrease in physiological anticoagulants manifested by a significant reduction in protein S activity and by acquired activated protein C resistance. The overall fibrinolytic activity is impaired during pregnancy, but returns rapidly to normal following delivery. This is largely due to placental derived plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2), which is present in substantial quantities during pregnancy. D-Dimer levels increase in pregnancy but are not thought to indicate intravascular coagulation as fibrinolysis is depressed. These D-Dimers may originate from the uterus. Finally, the platelet count decreases in normal pregnancy possibly due to increased destruction and haemodilution with a maximal decrease in the third trimester. Immediately after delivery there is an increase in platelet count, especially in patients undergoing cesarean section. During treatment of severe post-partum hemorrhage, it is absolutely essential to have the knowledge that the starting values of the platelets are very different as compared to a non-pregnant patient. Moreover, after delivery, also the levels of fibrinogen increase. Since the value of fibrinogen represents a crucial parameter for the management of acute bleeding, it is essential to administer the proper amount of fibrinogen in the case of postpartum hemorrhage. This aspect is emphasized especially in relation to the use of thromboelastography and for a correct interpretation of the results. Thromboelastogram profiles strongly depend on the amount of platelets and fibrinogen in whole blood. Protocols for thromboelastogram guided administration of hemocomponents and coagulation factor concentrates in cases of acute bleeding in pregnancy and post-partum are required.

Keywords

Hypercoagulability; Pregnancy; Thrombin generation; Thromboelastometry

Corresponding author

Paolo Simioni
paolo.simioni@unipd.it

Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da CSL Behring.

Cenni di fisiologia della coagulazione

La cascata coagulativa rappresenta la fase plasmatica del processo emostatico e coinvolge una serie di enzimi che si attivano e vengono disattivati in sequenza. Obiettivo finale della cascata coagulativa è la trasformazione del fibrinogeno in fibrina, con la conseguente formazione del coagulo. Esistono due principali vie di attivazione della coagulazione: la via estrinseca e la via intrinseca, detta anche “fase di contatto”. La via estrinseca viene attivata dal danno tissutale: la proteina principale coinvolta nell’attivazione è il fattore tissutale (TF), detto anche tromboplastina tissutale, che viene rilasciato dai tessuti e dopo la combinazione con il fattore VII/VIIa può catalizzare direttamente l’attivazione del fattore X a Xa. La via intrinseca prevede l’attivazione del fattore XII (fattore di Hageman) che coinvolge in sequenza i fattori XI, IX, VIII e X. La via estrinseca e la via intrinseca confluiscono in una via “comune”, che dal fattore X attivato porta alla trasformazione della protrombina in trombina, che rappresenta il più importante enzima della coagulazione. La cascata coagulativa viene regolata inoltre da alcuni sistemi fisiologici di inibizione: i più importanti sono il sistema dell’antitrombina e il sistema della proteina C. L’antitrombina è una glicoproteina prodotta dal fegato e il suo compito è quello di inibire gli enzimi che dovrebbero favorire il processo di coagulazione. In particolare l’antitrombina inibisce l’azione di trombina, VIIa, IXa, Xa, XIa e XIIa. La proteina C attivata sulla superficie delle cellule endoteliali dal complesso trombomodulina/trombina inibisce invece il fattore VIII e il fattore V, che non sono enzimi, ma cofattori. Così, in termini di principio, i due sistemi anticoagulanti agiscono in maniera diversa: da una parte l’antitrombina blocca gli enzimi, mentre il sistema della proteina C blocca i cofattori, cioè gli acceleratori della coagulazione. Ne risulta dunque un meccanismo piuttosto efficiente che, grazie ad una sorta di equilibrio tra i due sistemi, agisce nel modulare la formazione di trombina. Un altro elemento fondamentale all’interno del processo coagulativo è rappresentato dalle superfici, necessarie affinché si possa ottenere la coagulazione. In questo ambito le superfici sono costituite da cellule: non solo piastrine ma anche cellule endoteliali, molto importanti per l’attivazione del sistema di inibizione, e altre cellule che esprimono il TF e attivano la via estrinseca. Inoltre fa parte del processo coagulativo il sistema fibrinolitico, che riveste un ruolo fondamentale: il suo compito infatti è quello di rimuovere la fibrina formata in eccesso, attraverso un processo di fibrinolisi altrettanto importante nel mantenimento dell’omeostasi coagulativa.

La trombina è un elemento chiave della coagulazione del sangue ed è una proteina “multipotente”, che può agire con funzioni diverse e su diversi sistemi:

- funzione procoagulante: attivazione piastrinica, formazione di fibrina, feedback positivi su Va, VIIa, VIIIa, XIa;
- funzione anticoagulante: attivazione della proteina C, rilascio di prostaciclina;
- proliferazione cellulare: induzione della mitogenesi nei fibroblasti, rilascio di PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine) e induzione di TGF- β (fattore di crescita trasformante), chemiotassi dei leucociti polimorfonucleati (PMN), produzione di PDGF endoteliale;
- infiammazione: espressione di E-selectina, adesione di PMNs e monociti, chemiotassi dei leucociti PMN, produzione del PAF (fattore di attivazione delle piastrine).

Stato ipercoagulabile correlato alla gravidanza

La gravidanza è correlata ad uno stato di ipercoagulabilità, dovuto soprattutto agli effetti dei cambiamenti ormonali fisiologici, che possono influenzare i livelli plasmatici di fattori della coagulazione o di proteine anticoagulanti. Oltre a ciò, esistono fattori aggiuntivi che possono essere responsabili dello stato ipercoagulabile, come ad esempio i fattori ereditari di rischio trombotico quali: la mutazione del fattore V Leiden (che causa la resistenza alla proteina C attivata); la mutazione G20210A del gene della

protrombina; i deficit della proteina S; i deficit della proteina C; i deficit di antitrombina. Talvolta i fattori ereditari possono combinarsi con le alterazioni coagulative caratteristiche della gravidanza dovute alle variazioni ormonali della stessa.

Per considerare correttamente lo stato coagulativo di una paziente in gravidanza è quindi necessario valutare attentamente i valori di partenza dell'individuo, che possono variare molto da soggetto a soggetto, e possono essere correlati ai livelli sia dei fattori procoagulanti sia degli inibitori della coagulazione. La bilancia dello stato emostatico comunque, in gravidanza, rimane spostata verso una condizione di ipercoagulabilità che, in ultima analisi, si traduce ed è correlata ad un aumento della generazione di trombina.

È noto che i principali cambiamenti a livello emostatico in gravidanza sono: l'aumento di fattori procoagulanti, la riduzione di fattori anticoagulanti e una ridotta fibrinolisi. Tutti questi fattori, rappresentati in Tabella I, agiscono insieme per comporre lo stato ipercoagulabilità. Oltre a questi cambiamenti sistemici, non sono da sottovalutare i cambiamenti a livello locale, dovuti soprattutto alla formazione della placenta, e che possono influenzare il TF e l'espressione del TFPI (*Tissue factor pathway inhibitor*) [1,2]. Diversi studi documentano il cambiamento dei livelli dei fattori di coagulazione in corso di gravidanza, registrandone l'evoluzione nei diversi trimestri: tali cambiamenti infatti non rimangono stabili ma, in alcuni casi, come ad esempio per il fattore VII, si differenziano a seconda della settimana di gestazione. Il fattore che fa registrare l'aumento più importante è il **fattore VIII**, che al termine della gravidanza è di molte volte maggiore rispetto all'inizio della gravidanza [3]. La consapevolezza dell'ulteriore cambiamento che si verifica in questi valori nel post-partum può risultare cruciale poiché questi fattori possono anche essere coinvolti nell'emorragia acuta.

Un altro elemento fondamentale è l'aumento della concentrazione di **fibrinogeno** nel plasma, che può arrivare da livelli di circa 2,5-4 g/l in condizioni di non gravidanza fino a 6,0 g/l in gravidanza avanzata e durante il parto. Tale considerazione diventa di importanza vitale nel caso in cui sia necessario somministrare fibrinogeno, ad esempio per un'emorragia acuta: in alcuni momenti della gravidanza e in particolare nel post-partum il valore normale del fibrinogeno potrebbe essere molto più alto di quello normalmente prevedibile in una paziente non gravida.

A seconda delle settimane di gestazione variano anche i livelli di alcune proteine anticoagulanti (l'antitrombina, la proteina C e la proteina S): dati di letteratura indicano che per antitrombina e proteina C i valori rimangono abbastanza stabili [5], mentre i valori di proteina S fanno registrare una notevole riduzione, anche nel *Total Free Antigen* [6]. Tale netta diminuzione potrebbe addirittura condurre a

	Aumento	Diminuzione	Nessun cambiamento
Cambiamenti sistemici			
Fattori procoagulanti	I, V, VII, VIII, IX, X	XI	TF
Fattori anticoagulanti	TM solubile	PS	AT, PC
Proteine adesive	vWF		
Proteine fibrinolitiche	PAI-1, PAI-2	t-PA	TAFI
Piastrine	betaTG, PF4	Piastrine	
Microparticelle	MP		
Cambiamenti locali	TF	TFPI	

Tabella I. Principali cambiamenti a livello emostatico in gravidanza [1,2]

AT = antitrombina; PAI = inibitore dell'attivazione del plasminogeno; PC = proteina C; PF4 = fattore piastrinico 4; TAFI = inibitore della trombina attivante la fibrinolisi; TAT = complesso trombina-antitrombina; TFPI = *Tissue factor pathway inhibitor*; TM = trombomodulina; t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno; vWF = fattore di von Willebrand

Variabili (media ± SD)	Settimana di gestazione			Parto	5 settimane post-partum	Dopo lattazione	Valori normali
	12-15	24	35				
Piastrine ($\times 10^9 l^{-1}$)	275±64	256±49	244±52	246±54	243±61	267±57	150-400
Fibrinogeno (g/l)	3,7±0,6	4,4±1,2	5,4±0,8	5,7±0,7	3,1±0,7	3,7±1,0	2,1-4,2
Complesso protrombinico (%)*	120±27	140±27	130±27	144±30	102±8,7	90±18	70-30
Antitrombina (U/ml)	1,02±0,10	1,07±0,14	1,07±0,11	1,06±0,14	1,09±0,16	1,08±0,21	0,85-1,25
Proteina C (U/ml)	0,92±0,13	1,06±0,17	0,94±0,2	1,01±0,20	1,03±0,14	0,91±0,17	0,68-1,25
Proteina S totale (U/ml)	0,83±0,11	0,73±0,11	0,77±0,10	0,77±0,11	0,93±0,11	1,00±0,18	0,70-1,70
Proteina S free (U/ml)	0,26±0,07	0,17±0,04	0,14±0,04	0,12±0,05	0,19±0,06	0,25±0,06	0,20-0,50
Fibrina solubile (nmol/l)	9,2±8,6	11,8±7,7	13,4±5,2	17,2±13,9	9,4±4,4	9,7±6,2	<15
Trombina-antitrombina ($\mu g/l$)	3,1±1,4	5,9±2,6	7,1±2,4	8,2±2,5	1,9±0,5	2,1±0,7	<2,7
D-dimeri ($\mu g/l$)	91±24	128±49	198±58	226±101	84±14	81±3,4	<80
PAI-1 (AU/ml)	7,4±4,9	14,9±5,2	37,8±19,4	33,3±14,5	6,0±3,1	8,1±4,9	<15
PAI-2 ($\mu g/l$)	31±14	84±16	160±31	150±45	3,0±8,7	1,3±1,9	<5
Anticorpi anti-cardiolipina	2/25	2/25	3/23		2/16	2/11	0

Tabella II. Parametri emostatici in corso di gravidanza. Modificato da [4]

* Somma dei fattori II, VII e X

un'errata diagnosi di deficit di proteina S, laddove non si considerassero i cambiamenti fisiologici dovuti alla gravidanza. La proteina S registra una forte riduzione nel corso della gravidanza, ma immediatamente dopo il parto si assiste a un recupero quasi totale dei livelli di proteina S libera.

Un fattore spesso sottovalutato è il *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), un inibitore delle risposte coagulative molto importante per la via estrinseca, che presenta una sorta di riduzione durante la gravidanza.

Lo stato di ipercoagulabilità in gravidanza è influenzato anche dalla **resistenza alla APC** (proteina C attivata): in genere nelle pazienti gravide non si tratta di resistenza alla APC correlata alla mutazione del gene del fattore V Leiden (la più importante causa di resistenza alla APC), ma di una resistenza acquisita. Infatti la gravidanza può, in un certo senso, "mimare" la resistenza alla APC, portando ad uno stato di ipercoagulabilità acquisita [7]. In Figura 1 si illustra l'effetto dei trimestri della gravidanza sulla resistenza alla APC.

Oggi sono disponibili tecniche molto sofisticate per misurare lo stato di ipercoagulabilità, come ad esempio il *Thrombin generation-based APC resistance test*. Effettuando questo test sulle donne in gravidanza il gruppo del professor

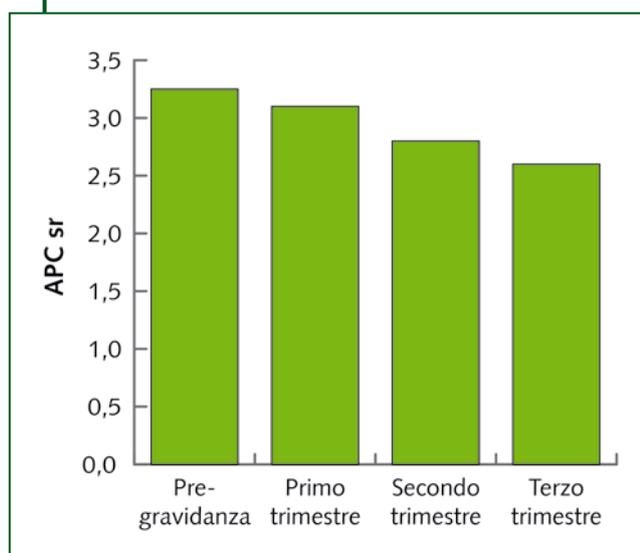


Figura 1. Sviluppo di resistenza alla APC nei diversi trimestri della gravidanza. Modificato da [7]

APCsr = Activated Protein C Sensitivity Ratio

Jan Rosing ha osservato che, a 8 settimane, la generazione di trombina risulta più alta in confronto al valore di base, a 12 settimane si registra un ulteriore aumento, così come a 16 settimane di gestazione. In gravidanza quindi si instaura una condizione protrombotica correlata all'aumento dell'attività della trombina e alla riduzione del controllo inibitorio dell'APC.

Variabili (media ± SD)	Settimana di gestazione				Settimana 1 post-partum	Settimana 8 post-partum	Valori normali
	10-15	23-25	32-35	38-40			
APC ratio classica	2,89±0,28	2,74±0,28	2,54±0,24	2,66±0,32	2,87±0,39	3,16±0,41	>2,3
APC ratio modificata	2,63±0,12	2,59±0,12	2,57±0,11	2,62±0,13	2,68±0,14	2,71±0,14	>2,0
Frammenti protrombina 1+2 (nmol/l)	0,97±0,30	1,63±0,58	2,57±0,82	3,14±1,24	2,51±1,71	0,84±0,24	0,44-1,1
t-PA (IU/ml)	0,37±0,09	0,29±0,08	0,20±0,10	0,19±0,08	0,46±0,18	0,51±0,35	0,1-1,5

Tabella III. Resistenza alla APC e altri parametri emostatici in gravidanza e puerperio. Modificato da [6]

Valori	Giorni								
	Pre-parto	3	7	11	15	19	25	31	40/42
PLT (×10⁹/l)									
Media	219,2***	266,6	349,3***	376,0***	363,3***	333,3***	278,9*	244,5	254,2
SD	68,4	84,3	99,1	99,4	96,0	81,0	73,8	60,7	61,0
95% CI inferiore	198,7	241,3	319,5	346,2	334,5	309,0	255,9	226,0	235,2
95% CI superiore	239,8	291,9	379,1	405,9	392,1	357,7	301,9	263,0	273,2
FBG (g/l)									
Media	5,36***	6,13***	5,27***	4,46**	3,98**	3,51	3,37	3,48	3,66
SD	0,86	1,07	1,20	1,04	0,98	0,84	0,88	0,77	0,76
95% CI inferiore	5,10	5,81	4,90	4,15	3,69	3,25	3,10	3,24	3,42
95% CI superiore	5,62	6,45	5,63	4,77	4,28	3,76	3,64	3,72	3,89
PT									
Media	11,94***	11,48***	12,12***	12,46**	12,56*	12,61	12,64	12,68	12,69
SD	0,89	0,63	0,67	0,70	0,67	0,72	0,73	0,65	0,72
95% CI inferiore	11,66	11,29	11,92	12,25	12,36	12,39	12,42	12,48	12,47
95% CI superiore	12,21	11,67	12,32	12,67	12,76	12,82	12,87	12,88	12,92
APTT									
Media	28,42***	28,10***	29,60	30,65	30,21	30,12	30,03	29,47	30,14
SD	2,38	2,92	2,69	3,40	2,90	3,04	2,76	2,53	3,00
95% CI inferiore	27,69	27,22	28,79	29,63	29,34	29,21	29,19	28,69	29,20
95% CI superiore	29,14	28,97	30,41	31,67	31,09	31,04	30,88	30,25	31,07

Tabella IV. Media, deviazione standard (SD) e intervallo di confidenza 95% (95% IC) relativi a piastrine (PLT), fibrinogeno (FBG), tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) in diversi intervalli (modificato da [13])

Significato della differenza rispetto al giorno 40/42 (paired test) *** <0,001; ** <0,01; * <0,05

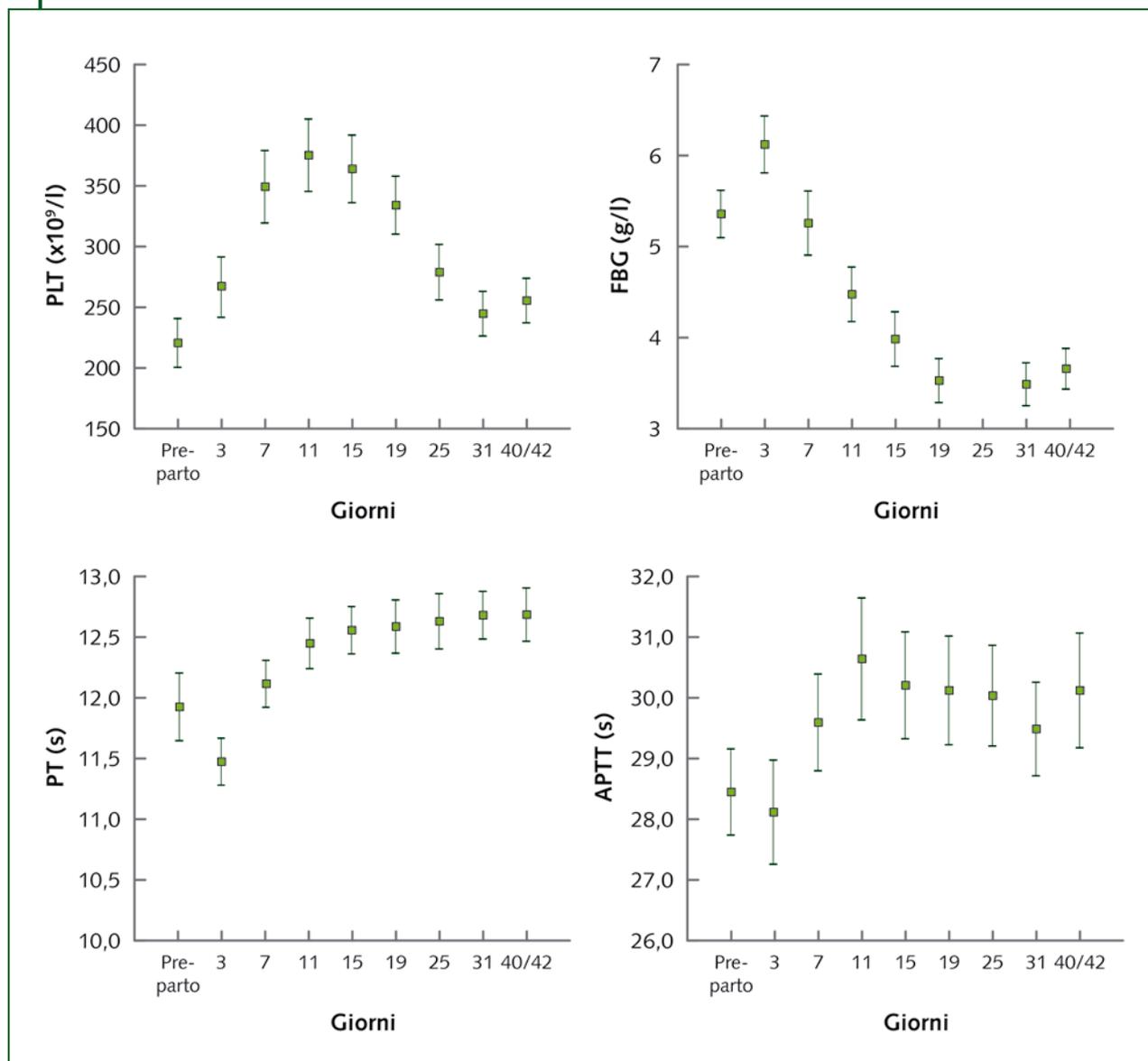


Figura 2. Trends dei valori di media e intervallo di confidenza 95% per piastrine (PLT), fibrinogeno (FBG), tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) in diversi intervalli. Modificato da [13]

Un altro rilevante cambiamento a livello emostatico in gravidanza riguarda la **fibrinolisi**: durante tutto il periodo della gestazione si ha una riduzione dell'attività fibrinolitica, con la fibrinolisi che permane bassa durante il travaglio e il parto, per ritornare a livelli normali circa un'ora dopo l'espulsione della placenta (Tabella III).

È noto che i livelli dei **D-dimeri** aumentano molto in gravidanza: tale incremento si registra dalle prime settimane di gestazione fino al termine della gravidanza e nel post-partum, indipendentemente dal tipo di parto (vaginale o cesareo) [8,9].

L'aumento dei livelli di D-dimeri non è correlato al rischio clinico di trombosi nelle donne in gravidanza [10] pertanto, in questa situazione, non è utile fare ricorso alla valutazione del D-dimero per la diagnosi di trombosi venosa profonda o tromboembolismo polmonare. La ricerca di un differente valore di *cut-off* per i livelli di D-dimeri in gravidanza è tuttora in atto, seppure ancora in fase di preliminare.

Anche le **piastrine** subiscono un notevole mutamento durante la gravidanza: solitamente si instaura una sorta di trombocitopenia non associata a compromissione dell'emostasi né ad outcome sfavorevoli per la madre o per il feto, e che non richiede trattamenti particolari. Una conta piastrinica di $> 150 \times 10^9/l$ è la più comune anomalia della coagulazione osservata in gravidanza. Occasionalmente si può riscontrare un livello elevato di IgG associate a piastrine (PAIgG), ma il meccanismo non è di tipo immunologico, in quanto è la stessa trombocitopenia a far aumentare il livello di PAIgG. Nella maggior parte dei casi si tratta di trombocitopenia "incidentale" (oltre il 70%), mentre le percentuali di piastrinopenie immunologiche sono abbastanza basse (circa il 3%) [11].

Lo stato di **trombocitopenia** non deve comunque essere sottovalutato: soprattutto nel caso in cui si debba mettere in atto il trattamento di una emorragia severa nel post-partum, è assolutamente fondamentale avere la consapevolezza che i valori di partenza delle piastrine sono molto diversi rispetto a una paziente non gravida.

Immediatamente dopo il parto si registra un aumento delle piastrine, in particolar modo nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo, ma anche nelle donne che partoriscono con parto vaginale [12]. Inoltre, dopo il parto, crescono anche i valori di **fibrinogeno**, così come attestato in letteratura (Tabella IV, Figura 2) [13].

Poiché il valore di fibrinogeno rappresenta un parametro cruciale per la corretta gestione del sanguinamento acuto, è di fondamentale importanza affrontare questa emergenza in ostetricia avendo ben presente la peculiarità dei valori di fibrinogeno nel post-partum: in questo caso è necessario essere preparati ad aumentare la quantità di fibrinogeno da somministrare in quanto potrebbe non essere sufficiente la quantità di fibrinogeno standard che si utilizzerebbe in un caso di emorragia severa in una paziente al di fuori del contesto della gravidanza o del post-partum.

	Mediana (95% limiti di riferimento)		95% CI per limiti di riferimento inferiori e superiori			
	Gravide	Controlli	Gravide		Controlli	
			Limiti inferiori	Limiti superiori	Limiti inferiori	Limiti superiori
INTEM						
CT (s)	140 (86-168)	151 (113-266)	85-113	162-169	111-128	193-297
CFT (s)	48 (33-108)	54 (35-120)	32-39	64-126	33-40	87-130
Angolo alfa (°)	81 (71-83)	79 (63-83)	68-77	82-82	62-82	82-83
MCF (mm)	71 (55-79)	64 (57-73)	50-63	75-80	57-59	70-73
EXTEM						
CT (s)	47 (31-80)	48 (30-91)	28-38	63-86	30-33	75-96
CFT (s)	50 (34-86)	61 (37-104)	32-41	73-87	36-47	78-107
Angolo alfa (°)	80 (64-83)	78 (66-83)	59-75	82-83	64-74	81-83
MCF (mm)	73 (66-92)	66 (53-74)	66-67	78-99	52-59	71-75
FIBTEM						
CT (s)	49 (20-95)	48 (29-92)	16-40	70-102	26-35	72-100
CFT (s)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Angolo alfa (°)	78 (33-86)	69 (16-81)	26-64	82-87	13-38	77-82
MCF (mm)	25 (15-38)	17 (11-37)	15-19	31-40	10-12	27-61

Tabella V. Limiti di riferimento 95% con intervalli di confidenza 95% per ROTEM®. Modificato da [14]

CT = tempo di coagulazione; CFT = il tempo di formazione del coagulo; MCF = *Maximum clot firmness*

P<0,05 gravide vs. gruppo di controllo

Questo aspetto è da sottolineare soprattutto in relazione all'utilizzo del tromboelastografo e a una corretta interpretazione dei suoi risultati: poiché questo strumento risulta molto sensibile alla quantità di piastrine e fibrinogeno, è necessario implementare e utilizzare protocolli che prevedano una sorta di "correzione" dei valori in caso di emorragia acuta in gravidanza e nel post-partum.

Un recente studio condotto con il tromboelastografo ROTEM[®], su pazienti in gravidanza e non, ha messo in evidenza una notevole differenza nel parametro MCF (*Maximum Clot Firmness*), che rappresenta uno dei parametri del ROTEM[®] particolarmente influenzato dai valori di piastrine e di fibrinogeno: i valori di MCF risultavano infatti significativamente più alti nel gruppo delle donne in gravidanza rispetto al gruppo di controllo [14] (Tabella V).

Conclusione

In sintesi, dunque, è possibile aggiungere due elementi nuovi all'elenco dei principali cambiamenti a livello emostatico che si manifestano nel corso della gravidanza: oltre all'aumento dei fattori procoagulanti, alla riduzione dei fattori anticoagulanti e alla ridotta fibrinolisi (seppur in contrasto con gli alti livelli di D-dimeri), pare opportuno inserire anche la maggiore generazione di trombina e l'aumento nel potenziale di formazione della fibrina.

Bibliografia

1. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 125-30; <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-38897>
2. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114: 409-14; <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
3. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 153-68; [http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6926\(03\)00021-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6926(03)00021-5)
4. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 132-7
5. Clark P, Brennand J, Conkie JA, et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166-70
6. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81:527-31
7. Cumming AM, Tait RC, Fildes S, et al. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol* 1995; 90: 725-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb05610.x>
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: 150-2; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03082.x>
9. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 268-71; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01108.x>
10. Bombeli T, Raddatz-Mueller P, Fehr J. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 382-9; <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.109397>
11. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, et al. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996; 10: 8-16; [http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X\(96\)90015-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X(96)90015-6)
12. Atalla RK, Thompson JR, Oppenheimer CA, et al. Reactive thrombocytosis after caesarean section and vaginal delivery: implications for maternal thromboembolism and its prevention. *BJOG* 2000; 107: 411-4; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13239.x>

13. 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; doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02295.x
14. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 293-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.05.004>