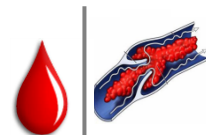




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

< Ο ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗ
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑ >

ΟΝΟΜΑ : Πέτρου Ελένη

Αριθμός Μητρώου: 20161285

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Τσαντές Αργύρης

Περίληψη

Η θρομβοελαστογραφία ανήκει στις σφαιρικές μεθόδους εκτίμησης της αιμόστασης και περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν 60 χρόνια περίπου. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα σε πραγματικό χρόνο, τα πρώτα αποτελέσματα εξάγονται δέκα λεπτά από την έναρξη της διαδικασίας, και η μέτρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί παρά την κλίνη του ασθενούς (point of care). Χρησιμοποιείται ευρέως στην καρδιοχειρουργική και στις μεταμοσχεύσεις ήπατος, αλλά έχει θέση και στις εκταταμένες επεμβάσεις όπου συμβάλει στην ορθή διαχείριση των παραγώγων αίματος, με ευεργετικό αντίκτυπο τόσο για τον άρρωστο όσο και για την οικονομία των μεταγγίσεων.

Τα νεογνά αποτελούν μια ομάδα ασθενών με πολλές ιδιαιτερότητες, μια εκ των οποίων αφορά και την αιμόσταση τους. Ο όρος developmental hemostasis περιγράφει τις προβλέψιμες μεταβολές του αιμοστατικού μηχανισμού από την ενδομήτριο ζωή μέχρι το γήρας. Τα υγιή νεογνά δεν ρέπουν ούτε προς την αιμορραγία ούτε προς τη θρόμβωση, παρά το γεγονός ότι οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης είναι σχεδόν πάντα επηρεασμένες. Αντίθετα στα νεογνά με νόσο αυτή η ευαίσθητη ισορροπία φαίνεται να διαταράσσεται εύκολα με αποτέλεσμα να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο, συνήθως αιμορραγίας, και σε αυτή την περίπτωση η θρομβοελαστογραφία αποτελεί δελεαστική επιλογή σε σχέση με τον συμβατικό έλεγχο αιμόστασης ο οποίος τις περισσότερες φορές δεν είναι αντιπροσωπευτικός.

Η βιβλιογραφία είναι πλούσια σε μελέτες που αφορούν στη χρήση της θρομβοελαστογραφίας σε ενήλικες και παιδιά, αλλά δεν ισχύει το ίδιο και για τα νεογνά. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι έχει αρχίσει να στρέφεται το ενδιαφέρον προς αυτή την κατεύθυνση, με στόχο την θέσπιση ορίων αναφοράς, ενώ παράλληλα μελετώνται και νεογνά με διαφορετικές παθολογίες, ώστε να διαπιστωθεί αν η μέθοδος μπορεί να συνδράμει στην πρόβλεψη της αιμορραγίας ή στην έγκαιρη διάγνωση νοσηροτήτων, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των σηπτικών νεογνών, και κατά συνέπεια να καθοριστεί αν έχει θέση στη νεογνολογική μονάδα. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέληξε σε 28 μελέτες που αφορούν στη χρήση της στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα και επιχειρήθηκε η καταγραφή των αποτελεσμάτων τους. Η πλειονότητα των μελετών, τις οποίες χαρακτηρίζει ετερογένεια, καταλήγουν ότι είναι αναγκαία η διενέργεια ακόμη περισσότερων, με μεγαλύτερους αριθμούς εξεταζόμενων. Εν τούτοις η συνδρομή της μεθόδου στα νεογνά με νόσο, όπως είναι τα σηπτικά αλλά και αυτά που επρόκειτο να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση φαίνεται να είναι πολύτιμη, κάτι που πιθανόν καθιστά τη θρομβοελαστογραφία μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της αιμόστασης σε αυτή την τόσο ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα.

Summary

Thromboelastography is an assay of global hemostasis that was first described about 60 years ago. The process takes place in real time, the first results are available within ten minutes of test initiation and they can be observed by a bedside monitor (point of care). It has gained widespread use in cardiac surgery and liver transplantations, as well as in complex surgeries to guide appropriate use of blood products and reduce overall transfusion requirements.

Neonates comprise a group of patients with several particularities amongst which is that of haemostasis. The term developmental hemostasis describes the age related changes in the coagulation system as it develops progressively and over time from fetal to geriatric system in a predictable way. Healthy newborns are not vulnerable either to thrombosis or hemorrhage despite the fact that abnormalities of standard coagulation tests are common within the neonatal population. This delicate balance however, is easily disturbed in the critically ill neonates, where the risk of a threatening hemorrhage increases. Thromboelastography is therefore a very appealing alternative to conventional tests which are not totally representative in these patients.

Whereas literature on the use of thromboelastometry in adults and children is abundant, studies on TEG use in neonates remain limited. However, it seems that a surge of interest in TEG use increasingly focuses on the neonatal population with an aim to establish reference values for the specific age group, evaluate the validity of TEG to predict bleeding or give early diagnosis in morbidities such as neonatal sepsis, and determine if this point of care method justifiably claims a place in the neonatal intensive care unit. The literature review resulted in 28 studies addressing the use of TEG in newborns. The aim of this thesis was to discuss the reported results and the comparisons made by authors in order to determine the utility of the method in the neonatal population. In conclusion, the heterogeneity between study results demonstrates the necessity of further studies on larger populations before the potential of thromboelastography is fully evaluated. Nevertheless, the method is seemingly valuable to ill newborns such as the septic ones or those undergo heart surgery, thus rendering thromboelastography a preferable method to evaluate haemostasis for this sensitive group of patients.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ Τσαντέ Αργύρη, Αναπληρωτή Καθηγητή Εργαστηριακής Αιματολογίας και Αιμοδοσίας του Εθνικού-Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και διευθυντή της μονάδας Αιμοδοσίας του νοσοκομείου Αττικόν, για την άριστη συνεργασία, την υποδειγματική καθοδήγηση και τον χρόνο που αφιέρωσε για την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

1. Πρωτογενής αιμόσταση	7
1.1. Το ενδοθήλιο	7
1.1.α. Αντιθρομβωτικές ιδιότητες ενδοθηλίου	7
1.1.β. Τοπογραφικές διαφορές ενδοθηλίου,προσαρμοστική ικανότητα και αποκατάσταση	9
1.1.γ. Το ενδοθήλιο σε παθολογικές καταστάσεις	10
1.2. Αιμόσταση και αιμοπετάλια	12
1.2.α. Προσκόλληση αιμοπεταλίων	13
1.2.β. Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων	15
1.2.γ. Αποκοκκίωση και συσσώρευση αιμοπεταλίων	15
1.3. Έλεγχος του μεγέθους του αιμοπεταλιακού θρόμβου	17
2. Δευτερογενής αιμόσταση	17
2.1. Ανασταλτές της πήξης	20
3. Ινωδόλυση	22
3.1. Πλασμινογόνο	23
3.2. Πλασμίνη	23
3.3. Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου	24
3.3.α. Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου	24
3.3.β. Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης	25
3.4. Ανασταλτές της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου	26
3.5. Ανασταλτές της πλασμίνης	26
4. Αιμόσταση στα νεογνά	27
5. Εργαστηριακές παράμετροι στα νεογνά	29

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ : ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αρχή λειτουργίας της μεθόδου	31
2. Οι κυριότερες παράμετροι	33
3. Τιμές αναφοράς	35
4. ROTEM- Βασικές δοκιμασίες	35
5. Εφαρμογές της θρομβοελαστογραφίας	37
5.1. Θρομβοελαστογραφία στη μεταμόσχευση ήπατος	37
5.2. Θρομβοελαστογραφία στην καρδιοχειρουργική	38
5.3. Θρομβοελαστογραφία και τραύμα	40
5.4. Θρομβοελαστογραφία και μαιευτική	41
5.5. Θρομβοελαστογραφία και σήψη	43
5.6. Θρομβοελαστογραφία και μεταγγίσεις	44
5.7. Λιγότερο συνηθισμένες χρήσεις-πιθανές μελλοντικές εφαρμογές	46

ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ: ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

1. Αναζήτηση δεδομένων	49
2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση	49
2.α. Εισαγωγή	49
2.β. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	50

ΜΕΡΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΛΩΣΣΑΡΙ

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

Η αιμόσταση αποτελεί έναν φυσιολογικό, προστατευτικό μηχανισμό του οποίου η απρόσκοπτη λειτουργία εξαρτάται από την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών διεργασιών. Το αίμα μετατρέπεται ταχέως από την υγρή μορφή του σε συμπαγή θρόμβο στο σημείο της βλάβης, υπό τον έλεγχο τεσσάρων παραμέτρων που αλληλεπιδρούν και αυτές είναι το αγγειακό ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια, ο μηχανισμός της πήξης και η ινωδόλυση (1).

1. Πρωτογενής αιμόσταση

1.1. Το ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο αποτελεί την εσωτερική επένδυση ολόκληρου του αγγειακού δικτύου, και καταλαμβάνει μια έκταση περίπου 3.000 τμ. Στην πλειονότητά της αυτή η μεγάλη έκταση αφορά τριχοειδή αγγεία όπου η ανταλλαγή θρεπτικών ουσιών και ορμονών διευκολύνεται από τη σχετικά μικρή ποσότητα αίματος που ρέει σε αυτά, σε σχέση με τη μεγάλη επιφάνεια των τριχοειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων. Αντίθετα, τα μεγάλα αγγεία περιέχουν μεγαλύτερο όγκο αίματος ενώ καλύπτονται από συνολικά μικρότερη επιφάνεια ενδοθηλιακών κυττάρων (<10 τμ/ml). Κατά συνέπεια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των μικρότερης διαμέτρου αγγείων, αντανακλούν τη γενικότερη λειτουργία του ενδοθηλίου (2).

Το ενδοθήλιο εκτός από το ρόλο του ως φυσικός φραγμός ανάμεσα στα συστατικά του αίματος και τους υπενδοθηλιακούς ιστούς, διαθέτει πολύπλοκες και ποικίλες λειτουργίες που έχουν ως κύριο στόχο τη διατήρηση του αίματος στη ρευστή του μορφή αποτρέποντας το σχηματισμό θρόμβων, ενώ παράλληλα συμβάλλει στη ρύθμιση των εξωκυττάρων υγρών, ορμονών και μακρομορίων. Επιπλέον τα ενδοθηλιακά κύτταρα ανταποκρίνονται σε διαφορετικούς αγγειοδραστικούς παράγοντες ανάλογα με την εντόπιση των αγγείων, ενώ προάγουν τη μεταγραφή νέων γονιδίων μετά την ενεργοποίηση τους από φλεγμονώδεις μεσολαβητές, κάτι το οποίο τους προσδίδει νέους υποδοχείς και καινούργιες ιδιότητες. Διαθέτουν επίσης την ικανότητα να επιστρατεύουν λευκοκύτταρα εκεί που η παρουσία τους κρίνεται απαραίτητη, ενώ εξαιρετικής σημασίας είναι η συνεισφορά τους στη διαδικασία επούλωσης είτε μετά από φλεγμονή είτε μετά από τραύμα.

1.1.α. Αντιθρομβωτικές ιδιότητες του ενδοθηλίου

Το υγιές αντιθρομβωτικό ενδοθήλιο αποτρέπει την προσκόλληση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Αντίθετα η υπενδοθηλιακή στοιβάδα

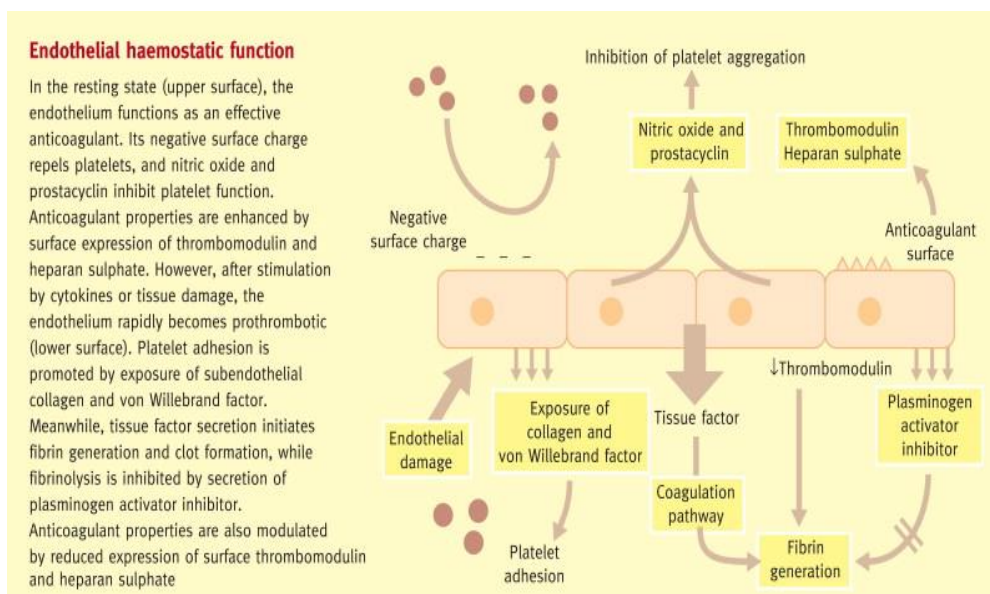
είναι εξαιρετικά θρομβογόνο και αποτελείται από κολλαγόνο και παραγόνα vW, ενώ επιπλέον διαθέτει πρωτεΐνες όπως είναι η λαμινίνη, η θρομβοσπονδίνη και η βιτρονεκτίνη που προάγουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου αποτελεί το ερέθισμα για τη μετατροπή από την αντιθρομβωτική, στην προθρομβωτική και προφλεγμονώδη κατάσταση (3).

Το ενδοθήλιο των μεγάλων αγγείων παράγει κυρίως προστακυκλίνη ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των μικρότερων αγγείων παράγουν προσταγλανδίνη E2. Το νιτρικό οξείδιο, το οποίο ενισχύει τη δράση της προστακυκλίνης και συνεπώς προάγει την αγγειοδιαστολή, παράγεται από την ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (NOS-III), όχι μόνο μετά από την επίδραση αγγειοδραστικών ουσιών, αλλά και κατά την έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην αρτηριακή ροή (2,4). Επιπρόσθετα, η μετατροπή του ADP που αποτελεί ενεργοποιητή των αιμοπεταλίων σε αδενοσίνη, από τις εξωνουκλεάσες των ενδοθηλιακών κυττάρων συνεισφέρει επίσης στη αντιθρομβωτική διάθεση, ενώ οι αρνητικά φορτισμένες πρωτεογλυκάνες απωθούν τα αιμοπετάλια από την επιφάνεια του ενδοθηλίου αναχαιτίζοντας έτσι την προσκόλληση.

Το ενδοθήλιο διαθέτει την ικανότητα της ρύθμισης των φυσικών ανασταλτών της πήξης προκειμένου να αποφευχθεί η θρόμβωση και κυρίως η γενίκευση της. Η παραγωγή μιας γλυκοζαμινογλυκάνης, της θεικής ηπαράνης, η οποία αποτελεί φυσικό συμπαράγοντα της αντιθρομβίνης ενισχύει την αντιπηκτική δράση της τελευταίας. Επιπλέον παράγεται η θρομβομοντουλίνη, που είναι ο μεμβρανικός υποδοχέας της θρομβίνης και οδηγεί στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C. Η σύνδεση αυτή είναι ουσιώδης αφού προάγει τη μετατροπή της θρομβίνης από προπηκτικό σε αντιπηκτικό ένζυμο και παρέχει ένα μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης (feedback) σε περίπτωση που η παραγωγή θρομβίνης τείνει να ξεφύγει από την περιοχή της αγγειακής βλάβης. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν επίσης τον υποδοχέα της πρωτεΐνης C και συνεπώς ενισχύουν ακόμη περισσότερο την ενεργοποίησή της, ενώ παράγουν σε μικρές ποσότητες και το συμπαράγοντα της, την πρωτεΐνη S. Το ενδοθήλιο παρέχει ακόμη και τον αναστολέα της εξωγενούς οδού, τον TFPI, ο οποίος αναστέλλει τον ιστικό παράγοντα, ενώ τέλος η παραγωγή ανεξίνης αποτελεί έναν επιπλέον αντιθρομβωτικό μηχανισμό λόγω της πρόσδεσής της στα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, με αποτέλεσμα να μην απομένουν ελεύθερες θέσεις σύνδεσης για τους παράγοντες της πήξης (εικόνα 1).

Αν παρόλα αυτά ο μηχανισμός της πήξης ενεργοποιηθεί, τα ενδοθηλιακά κύτταρα κινητοποιούν ινωδολυτικές διεργασίες με σκοπό πάντα να διατηρηθεί η ρευστότητα του αίματος. Η κύρια πηγή του tPA είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία διαθέτουν θέσεις σύνδεσης τόσο για το

πλασμινογόνο όσο και για τον ενεργοποιητή του, ώστε η μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη να λαμβάνει χώρα στη επιφάνεια του αγγείου. Επιπλέον έχουν τη δυνατότητα να αποθηκεύουν τον tPA και να τον απελευθερώνουν ταχύτατα με την επίδραση της θρομβίνης ή άλλων αγγειοδραστικών παραγόντων, με αποτέλεσμα την γρήγορη ενσωμάτωση του στο νεοσχηματισθέντα θρόμβο παρακάμπτοντας έτσι την κάθαρσή του (2,5).



Εικόνα 1: Οι αιμοστατικές λειτουργίες του ενδοθηλίου (1)

1.1.β. Τοπογραφικές διαφορές ενδοθηλίου, προσαρμοστική ικανότητα και αποκατάσταση

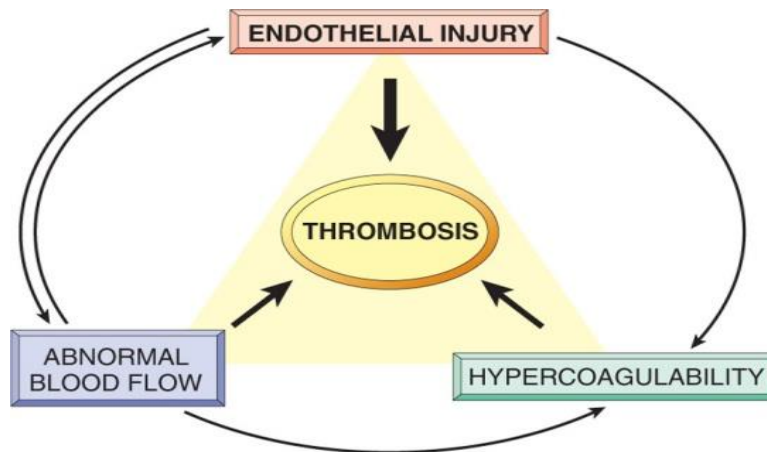
Η σύσταση του θρόμβου, η εξέλιξη του σε τοιχωματικό ή αποφρακτικό, ακόμη και το ενδεχόμενο δημιουργίας εμβόλων, εξαρτάται από την προέλευση του αγγείου και σχετίζεται πρωτίστως με τις διαφορές της ροής του αίματος σε κάθε αγγείο και ταυτόχρονα με τη διαφορετική απόκριση του ενδοθηλίου διαφορετικών αγγείων ακόμη και στα ίδια ερεθίσματα. Είναι ενδιαφέρον ότι συστηματικές διαταραχές στην αιμόσταση οδηγούν τελικά σε τοπικές θρομβώσεις στο αγγειακό δέντρο. Κατά συνέπεια, η υπερπηκτικότητα και το πως θα εξελιχθεί εξαρτάται από την ικανότητα τοπικών μηχανισμών που αφορούν το ενδοθήλιο και την αιματική ροή στο επίμαχο σημείο. Παράλληλα το ενδοθήλιο ανάλογα με την εντόπιση του, είναι αποδέκτης ποικίλων σημάτων τα οποία έχει τη δυνατότητα να μεταδίδει ποικιλοτρόπως. Έτσι, τόσο οι αντιθρομβωτικές όσο και οι προθρομβωτικές ιδιότητες του, εκφράζονται διαφορετικά ανάλογα με την εντόπιση στο αγγειακό δίκτυο και αυτό ακριβώς οδηγεί σε εντοπισμένη τελικά θρομβωτική έκφραση.

Η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης και της πρωτεΐνης C σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση φλεβικής θρόμβωσης κυρίως στα κάτω άκρα, αλλά όχι και στα άνω άκρα, ενώ δεν προδιαθέτουν σε αρτηριακές θρομβώσεις. Εξαιρεση αποτελεί η γενετική βλάβη στην περίπτωση της αντιθρομβίνης που αφορά την περιοχή δέσμευσης με την ηπαρίνη. Στην περίπτωση αυτή προκαλούνται τόσο φλεβικές όσο και αρτηριακές θρομβώσεις. Η μετάλλαξη Leiden από την άλλη, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης των κάτω άκρων καθώς και θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών, αλλά πιθανόν να αποτελεί και παράγοντα κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νεαρές καπνίστριες. Η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία και τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση θρομβώσεων σε ασυνήθιστες θέσεις, ενώ οι ασθενείς με αντιφωσfolιπιδική συνδρομή εμφανίζουν συχνά θρομβώσεις στον αμφιβληστροειδή και τον πλακούντα. Οι πάσχοντες από θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, εμφανίζουν μικροθρομβωτικές βλάβες σχεδόν σε όλα τα όργανα εκτός από το ήπαρ και τους πνεύμονες. Τέλος η ανεπάρκεια των φυσικών ανασταλτών φαίνεται ότι δεν αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου κάτι που υποδηλώνει ότι στα στεφανιαία αγγεία πιθανόν να εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης με το ενδοθήλιο, υπεύθυνοι για το σχηματισμό θρόμβου (2,6).

Ο αιμοστατικός θρόμβος και το ινώδες δεν αποτελούν απλώς το “τσιρότο” για τον τραυματισμό που δημιουργήθηκε, αλλά λειτουργούν ως ικρίωμα για τα ενδοθηλιακά κύτταρα κατά την επιδιόρθωση των βλαβών. Συνεπώς σχηματίζονται νέα τριχοειδή αγγεία πάνω στα ήδη υπάρχοντα με τη συνεισφορά προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και η όλη διαδικασία συνιστά την αγγειογένεση. Η περίσσεια ινώδους διευκολύνει την αγγειογένεση γιατί παρέχει το καλούπι και τους αναγκαίους παράγοντες για τη διεργασία. Το ενδοθήλιο συνεπώς, έχει διπλό ρόλο στη διαδικασία της αιμόστασης εξασφαλίζοντας αφενός τη συνεχή ροή του αίματος στον αυλό του αγγείου και αφετέρου βρίσκεται σε ετοιμότητα αν προκύψει η ανάγκη της επιδιόρθωσης των βλαβών. Τα παραπάνω επιτυγχάνονται μέσω της παραγωγής πολυάριθμων παραγόντων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και κυρίως χάρη στην προσαρμοστική ικανότητα του ενδοθηλίου στο οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την ισχαιμία (2).

1.1.γ. Το ενδοθήλιο σε παθολογικές καταστάσεις

Ο σημαντικός ρόλος του ενδοθηλίου στην παθογένεια της θρόμβωσης, έχει αναγνωριστεί από νωρίς και περιγράφεται στην περίφημη τριάδα του Virchow (εικόνα 2).



Εικόνα 2: Η τριάδα του Virchow (<http://www.medicinehack.com/2011/07/virchows-triad.html>)

Η απόκριση του ενδοθηλίου στην ύπαρξη χρόνιας βλάβης που προκαλείται από τη χοληστερόλη, το κάπνισμα και το διαβήτη, οδηγεί σε αγγειακή βλάβη και σχηματισμό αθηρωματικών πλακών. Σε περίπτωση που μια ευένδοτη αθηρωματική πλάκα ραγεί, προκαλείται ένα αθηροθρομβωτικό γεγονός, ενώ ευνοείται και η προσκόλληση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου. Οι θρόμβοι οι οποίοι αποτελούνται από αιμοπετάλια μπορεί να σχηματιστούν εκτός από τις ραγείσες αθηρωματικές πλάκες και σε περιοχές που υπάρχει διάβρωση ή απόπτωση του ενδοθηλίου, ενώ μπορεί να είναι τοιχωματικοί (συχνότερα), ή αποφρακτικοί (σπανιότερα). Παράλληλα, η χρόνια φλεγμονή του ενδοθηλίου οδηγεί σε μείωση των αντιθρομβωτικών ικανοτήτων με διάφορους μηχανισμούς όπως είναι η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, και ταυτόχρονα επηρεάζει την ινωδολυτική δραστηριότητα. Συνεπώς το μέγεθος του θρόμβου που θα σχηματιστεί εξαρτάται από τοπικές διαφορές στη θρομβογονικότητα της πλάκας που έχει διαρραγεί αλλά και από το βαθμό της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου λόγω επηρεασμένης ινωδόλυσης και μειωμένης απελευθέρωσης NO στην περιοχή.

Όσον αφορά τη φλεβική θρόμβωση είναι ξεκάθαρο ότι στην περίπτωση τραύματος υπάρχει απελευθέρωση ιστικού παράγοντα με αποτέλεσμα να κινητοποιείται ο μηχανισμός της πήξης που τελικά οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβου. Τα πράγματα είναι λιγότερο ξεκάθαρα στις περιπτώσεις σχηματισμού ενδοαγγειακών θρόμβων χωρίς να υπάρχει εμφανής τραυματισμός του αγγείου, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν εκφράζουν σε γενικές γραμμές ιστικό παράγοντα. Ο σχηματισμός φλεβικών θρόμβων ευνοείται σε καταστάσεις όπως η ακινησία, η φλεβική στάση, η φλεγμονή και η κακοήθεια. Είναι επομένως πιθανό η τοπική υποξία ή το altered shear stress, να προκαλούν μεταβολή τοπικά στο ενδοθήλιο με αποτέλεσμα τα κύτταρα να γίνονται

περισσότερο προθρομβωτικά εκφράζοντας μόρια όπως η p-σελεκτίνη και πιθανόν ιστικό παράγοντα, ιδιαίτερα τα αποπτωτικά, και ταυτόχρονα να μειώνεται η έκφραση των φυσικών αντιπηκτικών. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αρχίσει να προκαλεί η ύπαρξη των μικροσωματιδίων που φέρουν ιστικό παράγοντα και μπορούν να κινητοποιήσουν το μηχανισμό της πήξης όταν αλληλεπιδράσουν με ένα ενδοθήλιο που είναι προθρομβωτικό λόγω υποξίας ή φλεβικής στάσης.

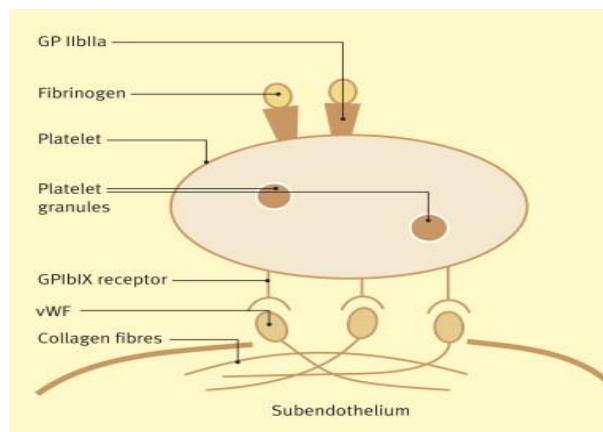
Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη αποτελεί μια κλινική οντότητα χαρακτηριστική της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης που έχει ξεφύγει από τον έλεγχο των ρυθμιστικών μηχανισμών και προκαλείται από διάφορες καταστάσεις όπως η λοίμωξη, η φλεγμονή, οι μαιευτικές επιπλοκές, και οι τραυματισμοί. Η ανεξέλεγκτη παραγωγή θρομβίνης οφείλεται στον ιστικό παράγοντα, η απελευθέρωση του οποίου μεσολαβείται από λευκοκύτταρα και εξωαγγειακούς ιστούς, ενώ φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 και ο TNF επάγουν την έκφραση του από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ευνοούν το σχηματισμό μικροσωματιδίων που φέρουν TF. Παράλληλα σε σοβαρές φλεγμονώδεις καταστάσεις οι αντιπηκτικοί μηχανισμοί δυσλειτουργούν. Η αντιθρομβίνη και η πρωτεΐνη C βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα λόγω κατανάλωσης και ανεπαρκούς σύνθεσης, ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν σε μικρότερο βαθμό γλυκοζαμινογλυκάνες με αποτέλεσμα να επηρεάζεται και η λειτουργικότητα του μορίου της αντιθρομβίνης. Η έκφραση της θρομβομοντουλίνης πιθανόν να είναι μειωμένη από την επίδραση των κυτταροκινών με αποτέλεσμα να δυσλειτουργεί ακόμη περισσότερο το σύστημα της πρωτεΐνης C. Τέλος, ενώ αρχικά υπάρχει αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας προκειμένου να περιοριστεί η έκταση του θρόμβου με άμεση απελευθέρωση των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου, αυτή αντισταθμίζεται από την αύξηση του PAI και τη μείωση του tPA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Κατά συνέπεια η φλεγμονή και η αιμόσταση είναι διεργασίες που βρίσκονται σε στενή επικοινωνία και υπό τον έλεγχο διαφόρων ρυθμιστικών μονοπατιών. Ο συνδετικός κρίκος ανάμεσα στη φλεγμονή και την ακατάλληλη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης είναι το ενδοθήλιο το οποίο αποτελεί το βαρόμετρο του μικροπεριβάλλοντος (2,4).

1.2. Αιμόσταση και αιμοπετάλια

Η λέξη αιμόσταση είναι ελληνική και προέρχεται από τις λέξεις αίμα και στάση δηλώνοντας την επίσχεση της αιμορραγίας, κάτι που προϋποθέτει ταχείες αλληλεπιδράσεις πολλών διαδικασιών ώστε να σχηματιστεί τελικά στο σημείο της βλάβης ο αιμοπεταλιακός θρόμβος. Η διαδικασία του σχηματισμού του πλούσιου σε αιμοπετάλια θρόμβου ονομάζεται πρωτογενής αιμόσταση και αναφέρεται στα πρώιμα στάδια, όταν ο μηχανισμός της πήξης δεν έχει ακόμη πλήρως κινητοποιηθεί.

1.2.α. Προσκόλληση αιμοπεταλίων

Το αιμοπετάλιο είναι ένα απύρηνο δισκοειδές κύτταρο που παράγεται από τα μεγακαρυοκύτταρα και λειτουργεί ως όχημα για τη μεταφορά στο ενδοθήλιο ρυθμιστικών και αυξητικών παραγόντων, προθρομβωτικών πρωτεϊνών, καθώς και άλλων πολυάριθμων ουσιών που βρίσκονται αποθηκευμένες στα κοκκία του. Κατά την κυκλοφορία του αίματος τα αιμοπετάλια κινούνται κοντά στο ενδοθήλιο ώστε να αναγνωρίσουν έγκαιρα την πιθανή βλάβη (7). Η αιματική ροή συνήθως είναι γραμμική και ταχύτερη στο κέντρο του αγγείου σε σχέση με την περιφέρεια με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα shear effect. Τα αιμοπετάλια κινούνται κοντά στα τοιχώματα του αγγείου και λόγω του μεγάλου shear έρχονται σε σύντομη επαφή με το ενδοθήλιο και στην ουσία κυλάνε πάνω σε αυτό. Όταν υπάρξει βλάβη της αντιθρομβωτικής επιφάνειας που παρέχει το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με την περιοχή και η ταχύτητα τους μειώνεται ώστε να προσκολληθούν στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο που έχει πλέον αποκαλυφθεί. Αυτό πραγματοποιείται με τη σύνδεση συμπλεγμάτων γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων που διαθέτουν στην επιφάνειά τους, όπως είναι ο GP 1b/V/IX και ο GPVI με τον παράγοντα vW και το κολλαγόνο αντίστοιχα (εικόνα 3), προάγοντας την προσκόλληση και τη συσσώρευσή τους (3).

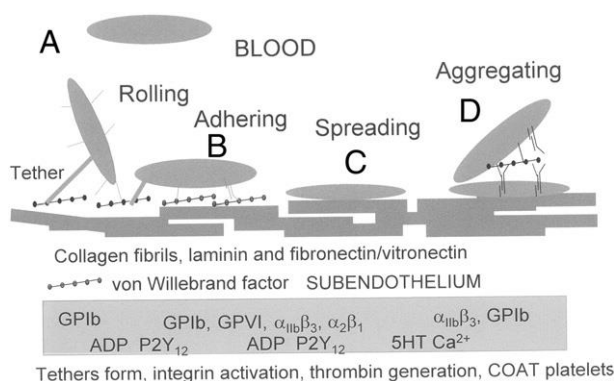


Εικόνα 3: Πρωτογενής αιμόσταση (7)

Ο παράγοντας vW παράγεται πρωτίστως από το ενδοθήλιο και εκκρίνεται στο πλάσμα, αλλά μπορεί επίσης να προέρχεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και σε αυτή την περίπτωση βρίσκεται με τη μορφή μεγάλων πολυμερών που συμμετέχουν σε μεταγενέστερα στάδια της αιμόστασης. Όποια και αν είναι η προέλευση του, μετά τη βλάβη του αγγείου συνδέεται στο εξωκυττάριο κολλαγόνο και λόγω του shear stress το μόριο του υφίσταται μετατροπή, αποκαλύπτοντας τις θέσεις σύνδεσης με τους υποδοχείς GPIIb που βρίσκονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Τα μεγαλύτερα πολυμερή είναι περισσότερο

αποτελεσματικά λόγω του ότι μπορούν να αποκαλύψουν περισσότερες περιοχές σύνδεσης, με αποτέλεσμα να συνδέονται με περισσότερους GPIIb υποδοχείς στην επιφάνεια του αιμοπετάλιου κάνοντας τη σύνδεση σταθερότερη.

Οι GPIb υποδοχείς στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, συνδέονται με τον κυτταροσκελετό μέσω της φιλαμίνης, κάτι που είναι εξαιρετικά σημαντικό γιατί σταθεροποιεί τον υποδοχέα πάνω στο αιμοπετάλιο. Όταν στη συνέχεια ο υποδοχέας συνδεθεί με το vWf στην περιοχή του εκτεθειμένου κολλαγόνου, λόγω της υψηλής ταχύτητας με την οποία κινείται το αιμοπετάλιο, ο υποδοχέας με τον κυτταροσκελετό επιμηκύνονται και σχηματίζεται μεταξύ τους μια προέκταση που μοιάζει με σχοινί (tether) (εικόνα 4). Αν αυτή η προέκταση είναι ισχυρή το αιμοπετάλιο ακινητοποιείται στην περιοχή, ενώ αν σπάσει το αιμοπετάλιο συνεχίζει να κινείται, με χαμηλότερη όμως ταχύτητα, έχοντας περισσότερες πιθανότητες να ξανασχηματιστεί δεύτερη προέκταση και τελικά να σταματήσει.



Εικόνα 4: Απλοποιημένο διάγραμμα που αναπαριστά την πρωτογενή αιμόσταση (8)

Εν τω μεταξύ, έχει ήδη ξεκινήσει η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα ένας ακόμη γλυκοπρωτεϊνικός υποδοχέας της επιφάνειάς τους, ο GPIIb-IIIa, να υφίσταται μετατροπές που οδηγούν στη συνεργική σύνδεση μεταξύ αυτού και του ινωδογόνου και τελικά σε ισχυρότερη και πιο σταθερή προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Ο συγκεκριμένος υποδοχέας μπορεί επίσης να συνδεθεί με τον vWf, καθώς και με άλλα μόρια προσκόλλησης όπως τη φιβρονεκτίνη και τη βιτρονεκτίνη, κάτι που είναι χρήσιμο σε καταστάσεις με low shear stress (8,9,10).

1.2.β. Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

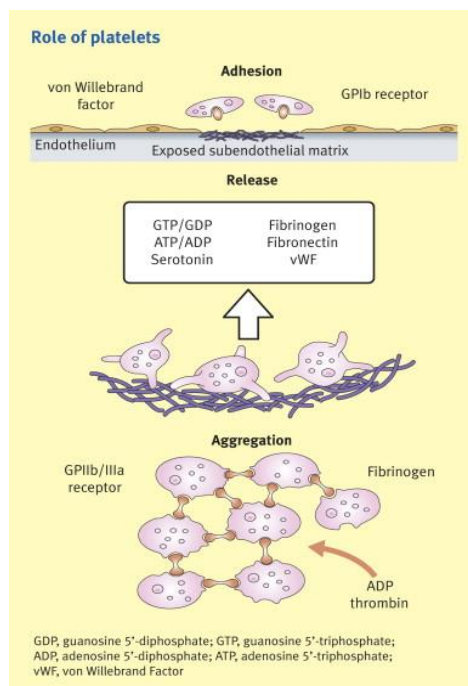
Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων εξαρτάται από ένα πολύ σημαντικό μόριο, τον υποδοχέα GPVI ο οποίος συνδέεται σε περιοχές GPO (γλυκίνη, προλίνη, υδροξυπρολίνη) του εκτεθειμένου κολλαγόνου. Ο βαθμός της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων εξαρτάται από την έκταση της βλάβης μιας και η περιεκτικότητα του κολλαγόνου σε GPO ποικίλλει. Το αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων τα οποία γίνονται σφαιρικά και αρχίζουν να προβάλλουν ψευδοπόδια ενώ ταυτόχρονα απελευθερώνουν και το περιεχόμενο των κοκκίων τους. Επιπλέον αποκαλύπτονται τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια παρέχοντας την απαραίτητη προπηκτική επιφάνεια για τους παράγοντες της πήξης, καθώς και υποδοχείς όπως αυτός του ενεργοποιημένου παράγοντα V των κοκκίων των αιμοπεταλίων.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων γίνεται με την πρόσδεση διάφορων αγωνιστών όπως είναι το κολλαγόνο, η θρομβίνη, το αραχιδονικό οξύ, η θρομβοξάνη A₂, και το ADP σε γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς όπως ο GPVI που αναφέρθηκε παραπάνω, οι οποίοι μεταβιβάζουν ενδοκυττάρια σήματα, ενώ στη διαδικασία σημαντικός είναι και ο ρόλος του cAMP. Η αύξηση στη συγκέντρωση του cAMP, οδηγεί σε αναστολή της προσκόλλησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, ενώ με την έναρξη της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μειώνεται η συγκέντρωση του και αυξάνεται η κινητοποίηση του ασβεστίου. Τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου με τη σειρά τους συμμετέχουν σε πολλές διεργασίες, ενδεικτικές είναι η φωσφορυλίωση της ελαφράς αλυσίδας της μυοσίνης, η έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων των αιμοπεταλίων, η απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος και η αποκάλυψη της φωσφατιδυλοσερίνης. Όταν η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σταματήσει, το ασβέστιο αντλείται μέσω ATPs στο πυκνό σωλήναριακο σύστημα και τον εξωκυττάριο χώρο (8,9,11).

1.2.γ. Αποκοκκίωση και συσσώρευση αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια διαθέτουν τα α κοκκία και τα πυκνά κοκκία. Τα πρώτα περιέχουν ειδικές πρωτεΐνες όπως είναι ο PDGF, οι χημειοκίνες, μόρια προσκόλλησης, καθώς και πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο μηχανισμό της πήξης όπως ο παράγοντας V και η πρωτεΐνη S. Τα πυκνά κοκκία περιέχουν μη μεταβολικές αδενίνες όπως ADP, δισθενή κατιόντα όπως ασβέστιο και μαγνήσιο, καθώς και σεροτονίνη. Η αποκοκκίωση λαμβάνει χώρα ως αποτέλεσμα της αναδιάρθρωσης του κυτταροσκελετού, η οποία εξαρτάται από την παρουσία ασβεστίου και είναι σημαντική στη διαδικασία ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (11).

Τα ήρεμα αιμοπετάλια κυκλοφορούν δίχως να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Η αλληλεπίδραση τους συμβαίνει μόνο όταν ενεργοποιηθούν είτε μέσω της αποκάλυψης του κολλαγόνου, είτε μέσω των αγωνιστών που προέρχονται από άλλα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα. Η ενεργοποίηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή του μεμβρανικού γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα IIb/IIIa ο οποίος πλέον διαθέτει την ικανότητα να προσδένει ποικίλους εξωκυττάριους συνδέτες όπως είναι το ινωδογόνο και ο παράγοντας vWf. Το ινωδογόνο λειτουργεί ως γέφυρα μιας και πρόκειται για δισθενές μόριο, προάγοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Από την άλλη, ο σταθεροποιημένος στο υπενδοθήλιο vWf μπορεί να προσδεθεί με τη GPIb των περαστικών αιμοπεταλίων και με αυτό τον τρόπο τα ακινητοποιεί συμμετέχοντας εκτός από την προσκόλληση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (εικόνα 5). Αυτά τα καινούρια αιμοπετάλια που επιστρατεύτηκαν από τον vWf απαρτίζουν τις υψηλότερες στοιβάδες του νεοσχηματισθέντα θρόμβου και κατά συνέπεια δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν μέσω του κολλαγόνου (GPVI), οπότε η μόνη δυνατότητα ενεργοποίησής τους είναι μέσω αγωνιστών όπως το ADP, που προέρχονται από το αρχικό στρώμα των αιμοπεταλίων (8,11).



Εικόνα 5: Ο ρόλος των αιμοπεταλίων (3)

1.3. Έλεγχος του μεγέθους του αιμοπεταλιακού θρόμβου

Ο αιμοπετάλιακος θρόμβος, πρέπει να σταματήσει να αυξάνεται σε μέγεθος ώστε να μη προκληθεί απόφραξη του αγγείου. Καθώς ο θρόμβος μεγαλώνει, το shear στην επιφάνεια του αυξάνεται κάτι που σημαίνει ότι και η δύναμη που πρέπει να ξεπεράσει το περαστικό αιμοπετάλιο προκειμένου να προσκολληθεί είναι μεγάλη. Επίσης όσο μεγαλώνει η διάμετρος του θρόμβου, τα αιμοπετάλια που βρίσκονται στα εξωτερικά στρώματα ενεργοποιούνται σταδιακά λιγότερο και συνεπώς προσκολλώνται ασθενέστερα, μέχρι να επιτευχθεί τελικά ισορροπία και να παύσει η εναπόθεση αιμοπεταλίων. Παράλληλα οι υποδοχείς τους πιθανόν να απενεργοποιούνται με αποτέλεσμα το αιμοπετάλιο να μπορεί να αποκολληθεί. Αν λόγω της μεγάλης διάτμησης η αποκόλληση αφορά μεγάλα κομμάτια του θρόμβου, τότε σχηματίζονται έμβολα. Συνήθως αυτά τα έμβολα διαλύονται και τα αιμοπετάλια τα οποία τα απαρτίζουν είτε συνεχίζουν κανονικά στην κυκλοφορία αφού επιστρέψουν στην ήρεμη μορφή τους με τη βοήθεια της προσταγλανδίνης και του νιτρικού οξέος, είτε απομακρύνονται από αυτή σε περίπτωση που έχουν υποστεί μεγάλες αλλοιώσεις. Τελικά το κατεστραμμένο σημείο στο αγγείο έχει επικαλυφθεί με μια μονή, μη θρομβογόνο στοιβάδα αιμοπεταλίων, και έχει επιτευχθεί η επίσχεση της αιμορραγίας.

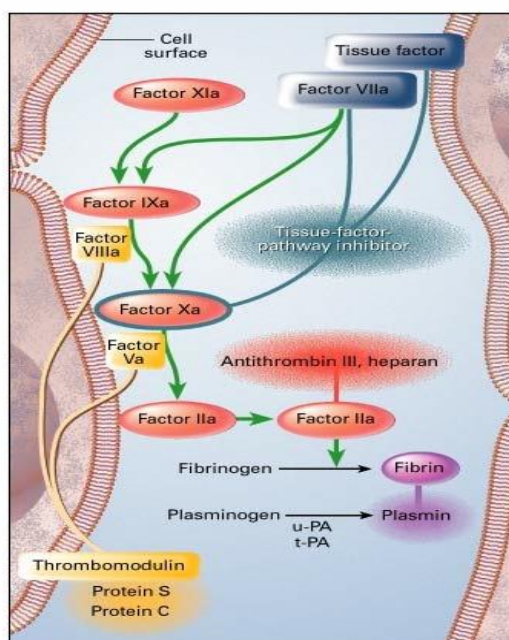
2. Δευτερογενής αιμόσταση

Ο αιμοστατικός μηχανισμός είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός άμυνας και οποιαδήποτε εκτροπή του έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση παθολογικών κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων. Συνεπώς η ανεπάρκεια των παραγόντων της πήξης ή η αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα σχετίζεται με αιμορραγική διάθεση, ενώ στον αντίθετο πόλο η ανεπάρκεια των ανασταλτών της πήξης ή η αυξημένη δραστηριότητα του μηχανισμού της πήξης οδηγεί κλινικά σε θρόμβωση (12). Η ενεργοποίηση του μηχανισμού και η εξέλιξη της διαδικασίας αφορούν διαδοχικές αντιδράσεις και εκεί οφείλεται και ο χαρακτηρισμός που του έχει αποδοθεί ως καταρράκτης της πήξης.

Το σύστημα της πήξης αποτελείται από τους παράγοντες που είναι βιολογικά ανενεργείς πρωτεΐνες, οι οποίες με τη δράση ενός ενζύμου μετατρέπονται σε δραστικές. Η ονοματολογία τους στηρίζεται στη λατινική αρίθμηση από το I ως το XIII, ενώ δεν υπάρχει παράγοντας VI. Εξάιρεση αποτελεί ο παράγοντας IV, ο οποίος δεν είναι πρωτεΐνη αλλά ιόντα ασβεστίου. Οι περισσότεροι παράγοντες είναι πρωτεάσες της σερίνης, δηλαδή έχουν μια σερίνη στο ενζυμικό τους κέντρο. Αυτό δεν ισχύει για τους V, VIII, XIII, και τα κινινογόνα μεγάλου μοριακού βάρους. Επίσης οι παράγοντες II, VII, IX, X καθώς και οι πρωτεΐνες S

και C ονομάζονται βιταμινο-K εξαρτώμενοι, γιατί η σύνθεση της δραστικής τους μορφής εξαρτάται από τη βιταμίνη K (13).

Η δραστηριότητα τόσο των παραγόντων όσο και των συμπαράγοντων τους, επιτελείται σε τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα ή πάνω σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Πρόσφατα η αντίληψή μας για τον πηκτικό μηχανισμό έχει αλλάξει από το κλασικό μοντέλο του καταρράκτη της πήξης σε ένα περισσότερο αντιπροσωπευτικό της συνολικής διαδικασίας που ονομάζεται κυτταρικό μοντέλο (εικόνα 6) (14).



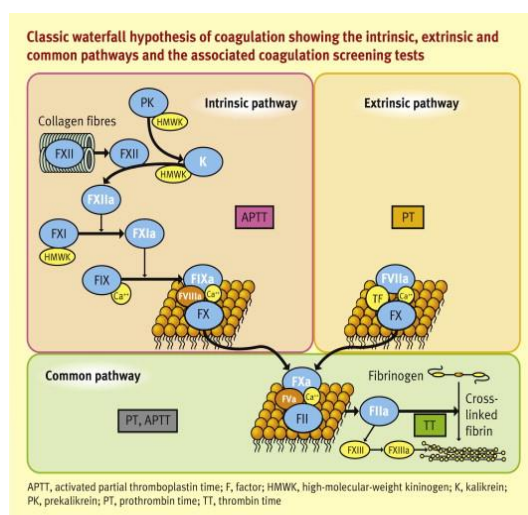
Εικόνα 6: Το κυτταρικό μοντέλο (6)

Στο μοντέλο αυτό τον πρωταγωνιστικό ρόλο έχει η θρομβίνη η οποία διαθέτει ποικίλες λειτουργίες όπως είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες αλλά και η ενίσχυση των αντιδράσεων της πήξης μέσω ανάδρασης. Ο μηχανισμός της πήξης επομένως, αναφέρεται σε μια σειρά αντιδράσεων που έχουν στόχο την ακριβή και ισορροπημένη παραγωγή θρομβίνης στα σημεία της βλάβης (12).

Το έναυσμα για την ενεργοποίηση του μηχανισμού αποτελεί η αποκάλυψη του ιστικού παράγοντα ο οποίος είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται συνεχώς στην επιφάνεια των ινοβλαστών, αλλά μπορεί να παραχθεί και από άλλα κύτταρα όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα μετά από ερέθισμα (ενδοτοξίνες, ιντερλευκίνη-1 και TNF). Τα ακέραια κύτταρα δεν εμφανίζουν σημαντική προπηκτική δραστηριότητα ακόμη και αν εκφράζουν ιστικό παράγοντα, σε αντίθεση με κύτταρα που είναι κατεστραμμένα ή έχουν υποστεί κυτταρόλυση. Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί σε σύνδεση του ενεργοποιημένου

παράγοντα VIIa που κυκλοφορεί στο πλάσμα με τον TF, που έχει πλέον αποκαλυφθεί, και το γεγονός αυτό σηματοδοτεί την έναρξη του μηχανισμού της πήξης. Ο TF μπορεί επίσης να ενωθεί με τον ανενεργό παράγοντα VII και να ακολουθήσει σε δεύτερη φάση η μετατροπή του στην ενεργό μορφή. Επιπλέον λαμβάνει χώρα και περαιτέρω ενεργοποίηση του παράγοντα VII, από ελάχιστες ποσότητες του παράγοντα Xa, αλλά και του IXa, (ο οποίος είναι λιγότερο αποτελεσματικός στη συγκεκριμένη διαδικασία) χωρίς να είναι ξεκάθαρο πως σχηματίστηκαν αυτές οι μικρές ποσότητες αυτών των παραγόντων. Εν συνεχεία το σύμπλεγμα TF:VIIa ενεργοποιεί με τη σειρά του μικρές ποσότητες των IX και X που βρίσκονται συνδεδεμένοι στη μεμβράνη, με ιδιαίτερη προτίμηση στον X ως υπόστρωμα, κάτι που είναι σαφές στις *in vitro* διαδικασίες, αλλά δεν είναι απόλυτα σαφές ότι ισχύει και *in vivo* (initiation phase).

Αυτές οι αρχικά μικρές ποσότητες Xa που παράγονται, οδηγούν στο σχηματισμό μικρής ποσότητας θρομβίνης που όμως επαρκεί ώστε να ευοδωθεί η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αλλά και η ενεργοποίηση των παραγόντων V και VIII (10). Στη συνέχεια ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIIIa σχηματίζει σύμπλοκο με τον ενεργοποιημένο παράγοντα IXa, και παρουσία ιόντων ασβεστίου καθώς και φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης ενεργοποιούν τον παράγοντα Xa (ενδογενής οδός) (εικόνα 7). Η ενεργοποίηση του παράγοντα X είναι ο κοινός στόχος τόσο του ενζυμικού συμπλέγματος (IXa/VIIIa), όσο και του TF/VIIa, δηλαδή της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού αντίστοιχα (1,10).



Εικόνα 7: Ο καταρράκτης της πήξης (1)

Με τη σειρά του ο ενεργοποιημένος παράγοντας Xa, παρουσία ιόντων ασβεστίου και φωσφολιπιδίων, συνδέεται με τον παράγοντα Va (προθρομβινικό σύμπλεγμα) και μετατρέπει ταχύτητα την προθρομβίνη

σε μεγάλη ποσότητα θρομβίνης (thrombin burst). Η τελική δράση της θρομβίνης συνίσταται στη μετατροπή του ινωδογόνου σε μονομερή ινώδους, με την υδρόλυση των δεσμών αργινίνης-γλυκίνης, και στην ενεργοποίηση του παράγοντα XIII ο οποίος συνεισφέρει στη σταθερότητα του θρόμβου σχηματίζοντας διασταυρούμενους δεσμούς καθιστώντας τον ανθεκτικό στη διάσπαση από την πλασμίνη. Επίσης συμβάλει σε μηχανισμό θετικής ανάδρασης, προάγοντας την ενεργοποίηση των παραγόντων XI, V, και VIII, εξασφαλίζοντας τη συνεχή κινητοποίηση του μηχανισμού της πήξης.

Αξίζει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο η συνεισφορά του παράγοντα XIa (σύστημα επαφής) ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική αιμόσταση, διότι δίχως τη συμμετοχή του δεν θα μπορούσαν να ενεργοποιηθούν οι παράγοντες VIII και IX, λόγω της ταχείας αναστολής της εξωγενούς οδού από τον TFPI. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που η ινωδόλυση είναι αυξημένη, η ποσότητα του παράγοντα IXa μόνο από την εξωγενή οδό δεν επαρκεί ώστε να διατηρηθεί ικανοποιητική αιμόσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι χρήσιμη η συνεισφορά του παράγοντα XI στη δημιουργία επιπρόσθετου παράγοντα IXa. Τα παραπάνω γίνονται περισσότερο κατανοητά αν σκεφτεί κανείς ότι τα άτομα με ανεπάρκεια του παράγοντα XI δεν εμφανίζουν αυτόματες αιμορραγίες, αλλά εμφανίζουν συχνά μετεγχειρητικές αιμορραγίες ιδιαίτερα όταν τα χειρουργεία αφορούν ιστούς με έντονη ινωδολυτική δραστηριότητα (10).

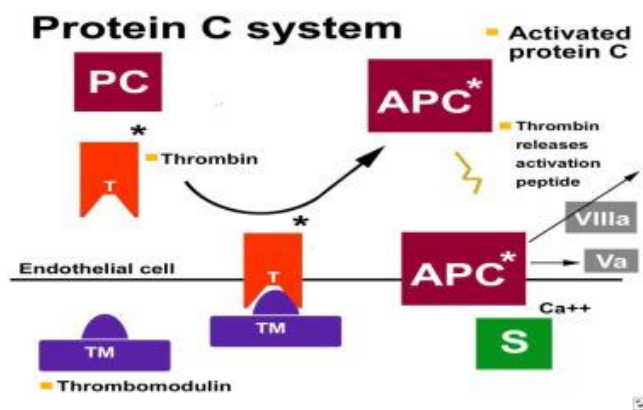
2.1. Ανασταλτές της πήξης

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και ο σχηματισμός του αιμοστατικού θρόμβου είναι εξαιρετικά σημαντικό να περιοριστούν στο σημείο της βλάβης και να μη γενικευτούν. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διατήρηση μιας ευαίσθητης ισορροπίας μεταξύ προθρομβωτικών και αντιθρομβωτικών μηχανισμών. Τα φυσικά αντιπηκτικά του οργανισμού περιλαμβάνουν μια κατηγορία μορίων που ονομάζονται σερπίνες και αναστέλλουν τις πρωτεάσες της σερίνης, καθώς και το σύστημα της πρωτεΐνης C που απενεργοποιεί παράγοντες της πήξης. Έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον επτά διαφορετικές σερπίνες, με τη αντιθρομβίνη (μέχρι πρόσφατα ονομάζονταν αντιθρομβίνη III) να αποτελεί τη σημαντικότερη, και τον συμπαράγοντα της ηπαρίνης II να ακολουθεί.

Η αντιθρομβίνη παράγεται στο ήπαρ και το γονίδιο που κωδικοποιεί τη σύνθεσή της εδράζεται στο χρωμόσωμα 1. Σχηματίζει συμπλοκο 1:1 με τα υποστρώματά της που είναι κυρίως η θρομβίνη και οι παράγοντες IXa και Xa. Συνήθως αναστέλλει ένζυμα που βρίσκονται ελεύθερα στην κυκλοφορία, διότι αυτά που συμμετέχουν στα σύμπλοκα τενάσης και προθρομβινάσης δεν είναι εύκολα προσβάσιμα και κατ' επέκταση ο ρόλος της είναι να περιορίζει το μηχανισμό της πήξης στη περιοχή της

βλάβης. Από μόνη της δεν αποτελεί έναν ικανό αναστολέα, αλλά τα ηπαρινοειδή που βρίσκονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και η ηπαρίνη, αυξάνουν τη δραστηριότητα της περιπού κατά 2.000 φορές (όσον αφορά την τελευταία). Ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης αναστέλλει εκλεκτικά τη θρομβίνη υπό την παρουσία ηπαρίνης ή θειϊκής δερματάνης. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί ακόμη μια σερπίνη, η πρωτεΐνη Z, η οποία αναστέλλει τον παράγοντα Xa και η δράση της ενισχύεται από τον συμπαράγοντα της πρωτεΐνης Z. Ο παράγοντας Xa εκτός από τις σερπίνες που αναφέρθηκαν παραπάνω, αναστέλλεται και από τον TFPI τον αναστολέα της εξωγενούς οδού. Ο TFPI συμμετέχει στην αναστολή αντιδράσεων που σχετίζονται κυρίως με τον TF και τον παράγοντα VIIa. Συνδέεται συνήθως με την LDL στο πλάσμα ή με την θειϊκή ηπαράνη στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η έλλειψη του συγκεκριμένου αναστολέα πιθανόν είναι ασύμβατη με τη ζωή μιας και δεν έχει περιγράψει ποτέ έως τώρα (1,12).

Ένα ακόμη σημαντικό φυσικό αντιπηκτικό του οργανισμού είναι η πρωτεΐνη C, η οποία είναι ένα βιταμίνο-K εξαρτώμενο ζυμογόνο που πρέπει να ενεργοποιηθεί προκειμένου να αποκτήσει την αντιπηκτική της δράση. Η ενεργοποίησή της πραγματοποιείται στην επιφάνεια των ακέραιων ενδοθηλιακών κυττάρων από τη θρομβίνη η οποία έχει προσδεθεί σε μια μεμβρανική πρωτεΐνη που ονομάζεται θρομβομοντουλίνη. Η σύνδεση αυτή μετατρέπει επομένως τη θρομβίνη από προπηκτικό σε αντιπηκτικό ένζυμο. Κατά συνέπεια σε περιπτώσεις που υπάρχει αγγειακή βλάβη η θρομβίνη εκφράζει τις προπηκτικές της ιδιότητες, ενώ αντίθετα στο ακέραιο ενδοθήλιο έχει αντιπηκτική δράση αφού συνδέεται με τη θρομβομοντουλίνη και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C εν συνεχεία απενεργοποιεί τους παράγοντες Va και VIIIa με τη βοήθεια μιας επίσης βιταμίνο-K εξαρτωμένης πρωτεΐνης, της πρωτεΐνης S, που είναι ο συμπαράγοντας της. Στο πλάσμα η πρωτεΐνη S κυκλοφορεί σε ποσοστό της τάξης του 30% στην ελεύθερη μορφή της, ενώ η υπόλοιπη είναι συνδεδεμένη με την C4 δεσμευτική πρωτεΐνη. Η APC και η πρωτεΐνη S σχηματίζουν ένα σύμπλοκο που είναι προσδεδεμένο στη μεμβράνη και σε αντίθεση με τη αντιθρομβίνη μπορούν και απενεργοποιούν τους παράγοντες Va και VIIIa ακόμη και όταν συμμετέχουν στα σύμπλοκα της τενάσης ή της προθρομβινάσης (εικόνα 8). Η σπουδαιότητα της δράσης της πρωτεΐνης C γίνεται κατανοητή αν σκεφτεί κανείς την ομόζυγη ανεπάρκειά της που σχετίζεται με σοβαρά, θανατηφόρα θρομβοεμβολικά συμβάντα νωρίς μετά τη γέννηση (1,10,12).

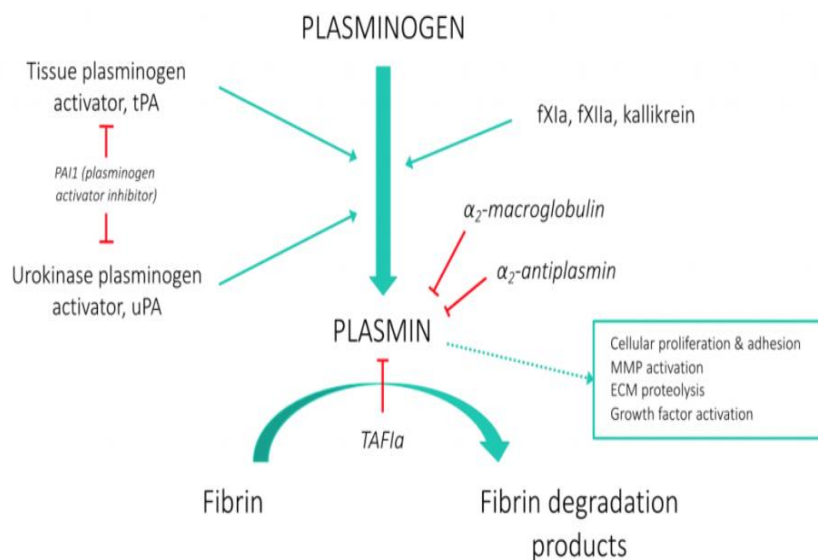


Εικόνα 8: Το σύστημα της πρωτεΐνης C

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352241016300275>)

3. Ινωδόλυση

Ο όρος ινωδόλυση αναφέρεται στη λύση του θρόμβου και αποσκοπεί στον περιορισμό της έκτασης του μεγέθους του και στη διατήρηση της βατότητας του αγγείου. Ο πρωταγωνιστής στη διαδικασία είναι το πλασμινογόνο, ένα ανενεργό προένζυμο το οποίο αφού μετατραπεί στην ενεργή του μορφή, την πλασμίνη, διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα (εικόνα 9).



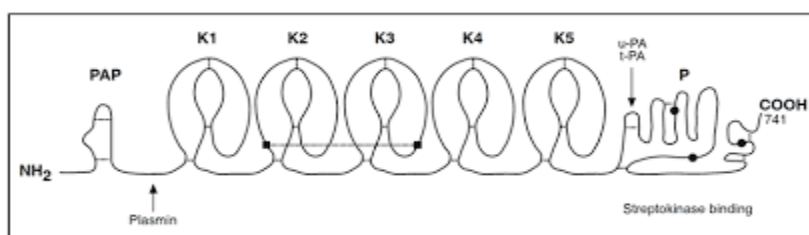
Εικόνα 9: Ινωδόλυση

(<http://www.rarecoagulationdisorders.org/diseases/plasminogen-deficiency/disease-overview>)

Τα περισσότερα ένζυμα του ινωδολυτικού συστήματος είναι πρωτεάσες της σερίνης διότι η ενεργή περιοχή τους αποτελείται από τα αμινοξέα σερίνη, ασπαρτικό οξύ και ιστιδίνη. Αυτή η περιοχή εντοπίζεται στο C-τελικό τους άκρο, ενώ το N-τελικό τους άκρο αποτελείται από διάφορες λειτουργικές περιοχές (finger domain, Kringle domain). Οι αναστολείς του ινωδολυτικού συστήματος από την άλλη, ανήκουν στην υπεροικογένεια των σερίνης πρωτεάσων (serine protease inhibitors) και έχουν στο C-τελικό τους άκρο το δραστικό τους κέντρο, το οποίο περιλαμβάνει ένα συγκεκριμένο πεπτιδικό δεσμό η διάσπαση του οποίου οδηγεί στην απενεργοποίηση του αναστολέα (15).

3.1. Πλασμινογόνο

Το πλασμινογόνο είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ και το γονίδιο που κωδικοποιεί την σύνθεσή του εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6. Αποτελείται από μια μονή αλυσίδα μοριακού βάρους 88.000, και βρίσκεται σε διάφορους ιστούς και σωματικά υγρά. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου ώστε να προκύψει η ενεργός πλασμίνη, γίνεται με τη διάσπαση του πεπτιδικού δεσμού arg561-val562 από τους ενεργοποιητές του. Το πλασμινογόνο διαθέτει πέντε περιοχές που ονομάζονται kringle (k1-k4, θέσεις σύνδεσης λυσίνης) οι οποίες ρυθμίζουν τη σύνδεση με πρωτεΐνες όπως το ινώδες, την α2-αντιπλασμίνη και τη θρομβοσπονδίνη (εικόνα 10). Η πλασμίνη που τελικά σχηματίζεται περιέχει δυο αλυσίδες, μια βαριά που περιλαμβάνει 5 kringles (το N-τελικό άκρο του πλασμινογόνου), και μια ελαφριά που εμπεριέχει την καταλυτική τριάδα σερίνη, ιστιδίνη και ασπαρτικό οξύ (15,16).

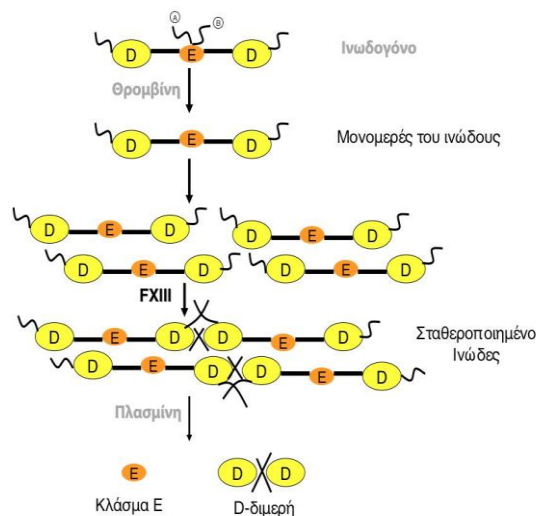


Εικόνα 10: Πλασμινογόνο (16)

3.2. Πλασμίνη

Η πλασμίνη προέρχεται από το πλασμινογόνο και αποτελεί σημαντικό ένζυμο της ινωδολύσης μιας και ο ρόλος της είναι η διάσπαση της ινικής, ενώ επιπλέον αδρανοποιεί τους παράγοντες V, VIII και XIII. Ο σχηματισμός της ινικής οδηγεί στη δέσμευση του πλασμινογόνου στις θέσεις λυσίνης μέσα στο θρόμβο, και στη συνέχεια ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη με αποτέλεσμα η ινωδολυτική δραστηριότητα να περιορίζεται

στο σημείο που είναι απαραίτητη. Η υπέρμετρη παραγωγή πλασμίνης ελέγχεται κυρίως από την α2-αντιπλασμίνη και δευτερευόντως από την α2-αντιθροψίνη, την α2-μακροσφαιρίνη και την αντιθρομβίνη. Η διάσπαση του ινώδους από την πλασμίνη (ινωδόλυση), οδηγεί στο σχηματισμό των προϊόντων αποδόμησης του ινώδους που είναι τα E-μονομερή και τα D-διμερή, ενώ μπορεί να ανιχνεύονται και τα FDPs (εικόνα 11). Η διάσπαση του ινωδογόνου (ινωδογονόλυση) οδηγεί στο σχηματισμό των τελικών προϊόντων που είναι τα μονομερή E και D και επίσης τα FDPs (1,10,16).



Εικόνα 11: Διάσπαση του ινώδους

(https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3087/1/Chapter_17_Loukopoulos.pdf)

3.3. Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου

3.3.α. Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA)

Συντίθεται και εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων (weibel palade) και το γονίδιο που ευθύνεται για τη σύνθεσή του εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8. Στο πλάσμα κυκλοφορεί ως σύμπλεγμα με τον PAI, ενώ μόνο το 5% βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή. Το κύριο έναυσμα για την απελευθέρωση του είναι ο τραυματισμός του ενδοθηλίου, αλλά εκλύεται επίσης και μετά από άσκηση, στάση του αίματος και υπό την επίδραση διάφορων ουσιών όπως η θρομβίνη, η αδρεναλίνη, η ιστάμινη και η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (17).

Ο tPA δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου επί απουσίας ινώδους. Το ινώδες παρέχει την επιφάνεια πάνω στην οποία το πλασμινογόνο και ο tPA απορροφώνται διαδοχικά σχηματίζοντας ένα τριμελές σύμπλεγμα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγγένεια του tPA για το πλασμινογόνο και να μεγιστοποιείται ακόμη

περισσότερο η ενεργοποίηση του. Η πλασμίνη που παράγεται μετατρέπει το μονής αλύσου μόριο του tPA σε διπλής αλύσου που είναι ακόμη πιο δραστικό (μηχανισμός θετικής ανάδρασης). Ο έλεγχος των επιπέδων του λειτουργικού tPA γίνεται μέσω ηπατικής κάθαρσης και μέσω της σύνδεσης με τον PAI, που εκκρίνεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Άλλοι ασθενείς αναστολείς είναι η α2-αντιπλασμίνη, η α1-αντιθρυψίνη και ο C1-αναστολέας. Η πλασμίνη που σχηματίζεται στην επιφάνεια αυτή έχει δεσμευμένες και τις δύο θέσεις λυσίνης, με αποτέλεσμα να απενεργοποιείται βραδέως από την α2-αντιπλασμίνη, ενώ η ελεύθερη πλασμίνη αναστέλλεται ταχύτατα κάτι που περιορίζει τη δράση της μέσα στο θρόμβο.

Σύμφωνα με τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι πρωτεΐνες οι οποίες διαθέτουν την ικανότητα να απομακρύνουν μόρια λυσίνης από την επιφάνεια του ινώδους ασκούν αντί-ινωδολυτική δράση. Μια τέτοια πρωτεΐνη είναι ο TAFI, μια πρωτεΐνη μονής αλύσου η οποία μετατρέπεται στην ενεργό μορφή της με την επίδραση της θρομβίνης, της πλασμίνης και της θρυψίνης. Με την ενεργοποίηση του απομακρύνει από το ινώδες (που είναι μερικώς αποδομημένο) τα COOH-τελικά άκρα λυσίνης με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν πλέον θέσεις συνδέσης για το πλασμινογόνο και τον tPA (18).

3.3.β. Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA)

Η ουροκινάση είναι μια γλυκοπρωτεΐνη και αποτελεί τον πλασματικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, και το υπεύθυνο γονίδιο για τη σύνθεσή της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10. Παράγεται υπό τη μορφή μονής αλύσου που ονομάζεται προουροκινάση (scu-PA), από διάφορα κύτταρα όπως ινοβλάστες, επιθήλιακα κύτταρα, κυψελιδικά κύτταρα, από τον πλακούντα και κυρίως από τους νεφρούς. Η προουροκινάση μετατρέπεται σε διπλής αλύσου μόριο (tcu-PA) μετά από πρωτεολυτική διάσπαση στη θέση Lys158-Phe159 από την πλασμίνη, αλλά και από την καλλικρεΐνη, τη θρυψίνη, την καθεψίνη-B και τη θερμολυσίνη, ενώ απαιτείται μια επιπρόσθετη παρέμβαση από την πλασμίνη στη θέση Lys135-Lys136 προκειμένου να καταστεί πλήρως λειτουργικό το μόριο. Αντίθετα, η διάσπαση της μονής αλύσου ουροκινάσης από τη θρομβίνη στη θέση Arg156-Phe157, οδηγεί στη μετατροπή της σε ανενεργό μόριο και η συγκεκριμένη διαδικασία ενισχύεται από την παρουσία της θρομβομοντουλίνης.

Ο uPA προσδέεται στον υποδοχέα του, u-PAR, και αυτή η σύνδεση φαίνεται να είναι σημαντική για τη λειτουργικότητα του. Η πρόσδεση οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή πλασμίνης τόσο λόγω ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, όσο και λόγω ανάδρομης ενεργοποίησης του scuPA σε tcuPA. Η ουροκινάση και ο υποδοχέας της μπορεί να σχηματίζουν επίσης σύμπλοκα με ιντεγκρίνες μεσολαβώντας έτσι σε ρυθμιστικές διεργασίες,

στην προσκόλληση και πρωτεόλυση των κυττάρων και κατ' επέκταση στην αγγειογένεση, στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών και σε ποικίλες άλλες διαδικασίες (15,18).

3.4. Ανασταλτές της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1)

Ο PAI ανήκει στην υπεροικογένεια των σερπινών και είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα λεία μυϊκά κύτταρα, στα λιπώδη κύτταρα και στα μεγακαρυοκύτταρα, με το γονίδιο του να εδράζεται στο χρωμόσωμα 7. Ο ρόλος του είναι η ταχεία αναστολή του tPA και uPA (εκτός του μονής έλικας scuPA), σχηματίζοντας 1:1 σύμπλοκα τα οποία είναι αναστρέψιμα. Ο PAI βρίσκεται στην ενεργό του μορφή ως αναστολέας, αλλά μπορεί αυθόρμητα να μετατραπεί σε μη ενεργό μόριο αν δεν σταθεροποιηθεί με τη βοήθεια μιας πρωτεΐνης σταθεροποίησης που ονομάζεται S πρωτεΐνη, ή της βιτρονεκτίνης. Η σύνθεσή του διεγείρεται από τη θρομβίνη, την ινσουλίνη, τον TNF, τη λιποπρωτεΐνη-α, την υποξία, την ακτινοβολία και οδηγεί στην αναστολή της λύσης του όγκου. Διάφορες καταστάσεις ακόμη όπως είναι η σήψη, η στεφανιαία νόσος, η θρομβοεμβολική νόσος, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγούν επίσης σε αύξηση του. Ο PAI-2 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως από τον πλακούντα για αυτό και ανιχνεύεται κυρίως κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού. Αδρανοποιεί τον uPA και σε μικρότερο βαθμό και λιγότερο αποτελεσματικά τον tPA (15,18).

3.5. Ανασταλτές της πλασμίνης

Ο σπουδαιότερος αναστολέας της πλασμίνης είναι η α2-αντιπλασμίνη. Ανήκει και αυτή στην οικογένεια των σερπινών και είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλύσου που συντίθεται στο ήπαρ. Αναστέλλει την πλασμίνη σχηματίζοντας 1:1 σύμπλοκο μαζί της και η διαδικασία λαμβάνει χώρα σε δύο διαδοχικά στάδια, ένα αρχικό ταχύ που οδηγεί στο σχηματισμό ενός αναστρέψιμου ανενεργού συμπλόκου και ακολουθεί ένα δεύτερο πιο αργό που οδηγεί σε ένα μη αναστρέψιμο σύμπλοκο. Η α2-αντιπλασμίνη αναστέλλει την πλασμίνη που κυκλοφορεί ελεύθερη στο πλάσμα, ενώ δεν είναι αποτελεσματική στην επιφάνεια του θρόμβου γιατί και οι δύο ενεργείς θέσεις λυσίνης που διαθέτει η πλασμίνη καλύπτονται από το ινώδες. Έτσι η ινωδολύση είναι αποτελεσματική ακριβώς στα σημεία που απαιτείται. Τέλος η δράση της α2-μακροσφαιρίνης που αποτελεί επίσης αναστολέα της πλασμίνης, περιορίζεται σε περιπτώσεις εκσεσημασμένης ενεργοποίησης του ινωδολυτικού μηχανισμού που υπάρχει μεγάλη περίσσεια πλασμίνης όπως πχ στη ΔΕΠ (15,18).

4. Αιμόσταση στα νεογνά

Μέχρι τα τέλη του 1980 υπήρχε η πεποίθηση ότι το αιμοστατικό σύστημα στα παιδιά λειτουργεί με τον ίδιο τρόπο όπως στους ενήλικες. Τότε ήταν που ο Maureen Andrews εισήγαγε τον όρο developmental hemostasis, προκειμένου να περιγράψει τις φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στην αιμόσταση από την ενδομήτριο ζωή μέχρι το γήρας. Το γήρας συνοδεύεται από αύξηση αρκετών παραγόντων πήξης και παράλληλα επιδείνωση της ινωδολύσης (19). Στον αντίθετο πόλο, η κατανόηση της αιμόστασης στα νεογνά εξακολουθεί να είναι ελλιπής σε σχέση με τους ενήλικες. Η βασική αρχή της developmental hemostasis είναι ότι η μεταβολή, με την πάροδο της ηλικίας, των λειτουργικών επιπέδων των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην πήξη είναι προβλέψιμη. Κατά τα προηγούμενα έτη αρκετοί επιστήμονες ασχολήθηκαν με το συγκεκριμένο θέμα και η πλειονότητα των μελετών αυτών φαίνεται να εμφανίζει σύμπτια (20).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στα νεογνά δεν διαφέρει ιδιαίτερα σε σχέση με των ενηλίκων, ενώ είναι ελαφρώς μειωμένος στα πρόωρα. Τα αιμοπετάλια των νεογνών διαθέτουν τις ίδιες γλυκοπρωτεΐνες στην επιφάνεια τους όπως και των ενηλίκων, αλλά φαίνεται ότι η έκφραση τους και η απόκριση τους στους αγωνιστές είναι μειωμένη. Παρά όμως αυτή τη μειωμένη, *in vivo*, λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, οι λειτουργικές δοκιμάσεις *in vitro* φαίνεται να είναι φυσιολογικές. Αυτή η ανακολουθία αποδίδεται πιθανόν στην αυξημένη συγκέντρωση του παράγοντα *vW* στα νεογνά, καθώς και στο γεγονός ότι η συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα διαθέτει σε μεγαλύτερο ποσοστό τα μεγάλου MB πολυμερή του Willebrand. Τέλος, ο αυξημένος αιματοκρίτης που παρατηρείται στα νεογέννητα συμβάλλει και αυτός με τη σειρά του στη παραπάνω παρατήρηση (21,22).

Οι πρωτεΐνες της πήξης δεν διέρχονται από τον πλακούντα, αντίθετα συντίθενται από το ίδιο το έμβρυο και βρίσκονται σε μετρήσιμα επίπεδα από τη 10η κιάλας εβδομάδα της κύησης. Καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται παρατηρείται παράλληλα και αύξηση των παραγόντων. Οι βιταμίνο-Κ εξαρτώμενοι παράγοντες έχουν μελετηθεί περισσότερο από τους υπόλοιπους και έχει επανειλημμένα διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα τους κατά τη γέννηση είναι χαμηλά και αυξάνονται τους πρώτους 6 μήνες της ζωής προσεγγίζοντας τότε τις τιμές των ενηλίκων (20). Υπάρχει και αντίθετη άποψη που υποστηρίζει ότι η μείωση αφορά μόνο τη δραστηριότητα των πρωτεϊνών αυτών, ενώ οι τιμές των αντιγόνων βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα (22). Αντίθετα τα επίπεδα του ινωδογόνου, του παράγοντα *vW* και των παραγόντων V, VIII, και XIII δεν είναι μειωμένα κατά τη γέννηση, ενώ η συγκέντρωση του πρώτου συνεχίζει να αυξάνεται και μετά από αυτή. Αξίζει να αναφερθεί ότι το

μόριο του εμβρυϊκού ινωδογόνου διαφέρει βιοχημικά από των ενηλίκων και για αυτό διαπιστώνεται μικρότερος πολυμερισμός του ινώδους. Σχετικά με τον παράγοντα VIII, τα επίπεδά του είναι αυξημένα προς τα ανώτερα όρια κατά τη γέννηση και πιθανόν αυτό να δημιουργεί την ανάγκη αναπροσαρμογής των κατώτατων ορίων στα νεογνά. Τέλος και τα επίπεδα του vW και των πολυμερών μεγάλου μοριακού βάρους σημειώνουν συνεχιζόμενη αύξηση κατά τους 3 πρώτους μήνες της ζωής.

Όσον αφορά τα φυσικά αντιπηκτικά δεν είναι τόσο ξεκάθαρο το κατά ποσό διαφέρει η συνολική τους δραστηριότητα σε σχέση με την ηλικία ειδικά για το σύστημα PC/PS. Κατά τη γέννηση η συγκέντρωση της PC είναι σαφώς πολύ χαμηλή και παραμένει σε χαμηλά επίπεδα τους πρώτους 6 μήνες της ζωής. Η πρωτεΐνη S από την άλλη, ενώ διαπιστώνονται επίσης χαμηλά επίπεδα κατά τη γέννηση, εμφανίζει όμοια λειτουργικότητα με αυτή του ενήλικα διότι στο σύνολο της βρίσκεται στην ελεύθερη δραστική μορφή της. Αυτό συμβαίνει λόγω της απουσίας της C4-binding protein, με την οποία κυκλοφορεί συνδεδεμένο το μεγαλύτερο μέρος της πρωτεΐνης S στους ενήλικες. Αντίθετα η α2-μακροσφαιρίνη βρίσκεται σε διπλάσια επίπεδα στα νεογνά και φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στην αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης S με την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ενώ και η θρομβομοντουλίνη είναι αυξημένη και μειώνεται σταδιακά για να φτάσει τα επίπεδα των ενηλίκων στην εφηβεία. Τέλος τα επίπεδα της αντιθρομβίνης τους τρεις πρώτους μήνες της ζωής είναι χαμηλά και μάλιστα σε επίπεδα που παρατηρούνται σε ενήλικες με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης και υποτροπιάζουσες θρομβώσεις, πιθανόν όμως η ανεπάρκεια αυτή να αντισταθμίζεται από την αυξημένη συγκέντρωση της α2-μακροσφαιρίνης (20,21).

Στο μηχανισμό της ινωδολύσης, το πλασμινογόνο εμφανίζει μειωμένη συγκέντρωση (σχεδόν κατά 50%) και δραστηριότητα στα νεογνά, με αποτέλεσμα να χρειάζονται πενταπλάσιες ποσότητες του tPA σε σχέση με τους ενήλικες προκειμένου να ενεργοποιηθεί. Τα αυξημένα επίπεδα του tPA και του PAI αντικατοπτρίζουν τη μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα των νεογέννητων και παρατηρούνται από τη πρώτη ημέρα της ζωής τους, ενώ αντίθετα οι μετρήσεις που προέρχονται από το αίμα του ομφάλιου λώρου δείχνουν ακριβώς το αντίθετο υποδεικνύοντας τη γρήγορη μετατροπή της δραστηριότητας του ινωδολυτικού συστήματος αμέσως μετά τη γέννηση. Έχοντας υπόψη τα παραπάνω εξάγεται και το συμπέρασμα ότι η ωρίμανση που επισυμβαίνει κατά την ενδομήτριο ζωή είναι σημαντική και πιθανόν εκεί να οφείλονται οι διαφορές ανάμεσα σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (21).

5. Εργαστηριακές παράμετροι στα νεογνά

Η αιμόσταση όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι μια δυναμική, εξελικτική διαδικασία που ξεκινάει από την ενδομήτριο ζωή και συνεχίζει μέχρι το γήρας. Στα τέλη του 1980 έγινε η απαρχή για την αναθεώρηση του τρόπου που λειτουργεί ο αιμοστατικός μηχανισμός στα νεογνά και στα παιδιά, και επιπλέον έγινε κατανοητό ότι η εκτίμηση των εργαστηριακών δοκιμασιών που αφορούν την αιμόσταση σε αυτές τις ηλικίες μπορεί να είναι δύσκολη και πιθανόν εσφαλμένη.

Παρά το γεγονός ότι το αιμοστατικό σύστημα των νεογέννητων εμφανίζει ανεπάρκειες, αυτός ο ανώριμος μηχανισμός πήξης είναι ικανός να συντηρεί στα υγιή νεογνά μια φυσιολογική αιμόσταση. Τα νεογέννητα δεν ρέπουν ούτε προς τη θρόμβωση ούτε προς την αιμορραγία, αλλά έχουν μια πολύ καλά ισορροπημένη και λειτουργική αιμόσταση. Αυτό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον αν σκεφτεί κανείς ότι οι συγκεντρώσεις πολλών πρωτεϊνών στα νεογέννητα που είναι μέρος αυτής της δυναμικής εξελικτικής διαδικασίας, στον ενήλικα σαφώς συσχετίζονται με νόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω για τα χαμηλά επίπεδα της αντιθρομβίνης. Επιπλέον όσον αφορά τον παράγοντα IX, ενώ είναι κατά 30% χαμηλότερος στην πρώιμη παιδική ηλικία, δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι εργαστηριακές δοκιμασίες όπως πχ το APTT, είναι συχνά παρατεταμένες σε επίπεδα που στους ενήλικες καταδεικνύουν σαφή αιμορραγική διάθεση, ενώ η μέτρηση μεμονωμένων παραγόντων δεν βοηθά στη διαφοροδιάγνωση της διαταραχής του αιμοστατικού μηχανισμού στα νεογνά.

Είναι γνωστό ότι στις εργαστηριακές εξετάσεις αιμόστασης το προαναλυτικό στάδιο είναι μείζονος σημασίας, ενώ στα παιδιά αλλά κυρίως στα νεογέννητα αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόκληση. Αρχικά χρειάζεται ικανοποιητική ποσότητα αίματος, κάτι που ενώ στον ενήλικα είναι συνήθως απλό, στα νεογνά μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολο και συχνά τα φιαλίδια δεν είναι σωστά γεμισμένα. Πολλές φορές η αιμοληψία γίνεται από ηπαρινισμένες γραμμές λόγω της παραπάνω δυσκολίας κάτι που επηρεάζει το αποτέλεσμα, ενώ δεν πρέπει να ξεχνά κανείς ότι τα νεογέννητα έχουν μεγαλύτερο αιματοκρίτη που επηρεάζει τη σχέση ολικού αίματος και αντιπηκτικού στο φιαλίδιο συλλογής. Εκτός από τις παραπάνω δυσκολίες, ο καθορισμός ορίων αναφοράς, που προφανώς πρέπει να είναι διαφορετικά σε σχέση με αυτά των ενηλίκων, είναι επίσης δυσχερές. Τα αντιδραστήρια του κάθε εργαστηρίου διαφέρουν, ενώ είναι δύσκολο να συλλεχθεί αίμα από υγιή νεογνά και παιδιά για να χρησιμοποιηθούν ως μάρτυρες. Ως αποτέλεσμα, τα περισσότερα εργαστήρια αντιστοιχούν τις μετρήσεις των νεογνών με αυτές των ενηλίκων ή τις συγκρίνουν με δημοσιευμένα όρια αναφοράς παιδιών.

Για τον κλινικό ιατρό οι παραπάνω δυσκολίες είναι πολύ σημαντικές αν σκεφτεί κανείς ότι καλείται συχνά να ερμηνεύσει ένα παθολογικό αποτέλεσμα, π.χ. aPTT, σε υγιές παιδί το οποίο έγινε ως εξέταση ρουτίνας προεγχειρητικά και πιθανόν να αναγκαστεί να αναβάλλει το χειρουργείο και να προχωρήσει σε περαιτέρω διερεύνηση. Επιπρόσθετα αυτό το παιδί μπορεί να θεωρηθεί εσφαλμένα ότι εμφανίζει αιμορραγική διάθεση, με συνέπεια αποκλεισμό από δραστηριότητες με σωματικές και ψυχολογικές προεκτάσεις. Τα πράγματα δυσκολεύουν ακόμη περισσότερο αν ο έλεγχος δεν αφορά υγιή νεογνά, αλλά νεογνά με νόσο, όπου εκεί διαταράσσεται η λεπτή ισορροπία που προφυλάσσει το νεογνό και από αιμορραγία και από θρόμβωση.

Συνεπώς οι μεταβολές στον αιμοστατικό μηχανισμό των νεογνών και η ανεπάρκεια των εξετάσεων ρουτίνας για την ολοκληρωμένη μελέτη της αιμόστασης συχνά οδηγούν σε υπερδιαγνώσεις και εσφαλμένες διαγνώσεις. Επιπλέον σε ασθενή νεογνά είναι δύσκολη η διάκριση μιας παθολογικής τιμής λόγω ηλικίας ή ασθένειας. Αυτό καταδεικνύει την ανάγκη για περισσότερο αντιπροσωπευτικούς για την ηλικία εργαστηριακούς ελέγχους, ώστε η θεραπευτική αντιμετώπιση να είναι περισσότερο στοχευμένη (21,23).

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

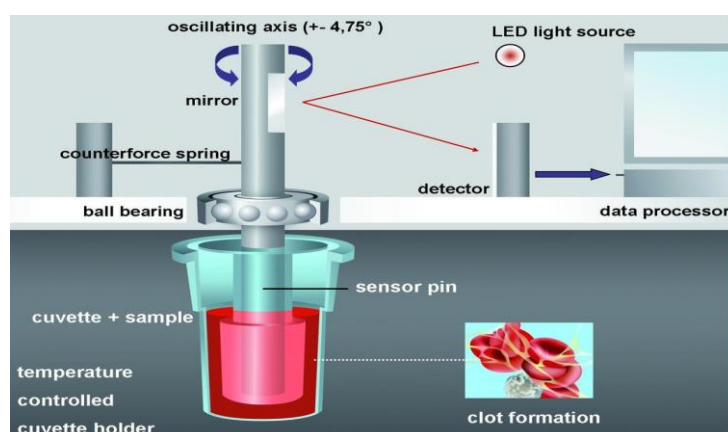
Η αιμόσταση όπως έγινε κατανοητό, είναι μια πολύπλοκη δυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει τόσο την αιμορραγία όσο και τη θρόμβωση. Οι συμβατικές δοκιμασίες της πήξης που χρησιμοποιούν πλάσμα, εξετάζουν μεμονωμένα τμήματα του καταρράκτη της πήξης χωρίς να δίνουν πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν ουσιαστικά *in vivo* και είναι εξαιρετικά σημαντικές στην κλινική αξιολόγηση της αιμόστασης. Επιπλέον δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την αντοχή και τη σταθερότητα του θρόμβου, καθώς διαβάζονται στην αρχή του πολυμερισμού του ινώδους, όταν έχει σχηματιστεί μόνο το 5% της θρομβίνης (24). Εκτός αυτού, σε ορισμένες ομάδες ασθενών όπως είναι οι βαρέως πάσχοντες, ο συμβατικός έλεγχος αιμόστασης δεν μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο αιμορραγίας διότι ούτως ή άλλως σε αυτούς τους ασθενείς οι εργαστηριακές δοκιμασίες είναι επηρεασμένες. Τέλος η διενέργεια των συμβατικών εξετάσεων γίνεται σε πλάσμα, και κατά συνέπεια δεν συνυπολογίζεται ο σημαντικός ρόλος των αιμοπεταλίων, ενώ η διάρκεια ενός σχετικά εκτεταμένου ελέγχου πήξης ώστε να σχηματιστεί όσο το δυνατόν περισσότερο ολοκληρωμένη εικόνα, μπορεί να φτάσει και τη μια ώρα, χρόνος πολύτιμος σε επείγουσες καταστάσεις (25).

Η θρομβοελαστογραφία (TEG) περιγράφηκε αρχικά το 1948, και εξελίχθηκε σημαντικά με το πέρασμα των ετών, κυρίως λόγω των περιορισμών που διαπιστώνονται στις συμβατικές εξετάσεις πήκτικότητας. Είναι μια τεχνική που επιτρέπει την εκτίμηση συνολικά του συστήματος της πήξης από την αρχή του σχηματισμού του θρόμβου ως την ινωδόλυση, συμπεριλαμβάνοντας τόσο τα κυτταρικά συστατικά όσο και τα συστατικά του πλάσματος. Η περιστροφική θρομβοελαστομετρία (ROTEM) αποτελεί μια περαιτέρω εξέλιξη της κλασικής TEG, επιτρέποντας τη δυναμική αξιολόγηση των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων του θρόμβου μέσω γραφικής αναπαράστασης του σχηματισμού θρομβίνης, του πολυμερισμού του ινώδους και της λύσης του θρόμβου. Λαμβάνει υπόψη τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων κυττάρων του αίματος, ενώ παρέχει πρόσβαση στο αιμοστατικό προφίλ του ασθενούς σε πραγματικό χρόνο παρά την κλίνη του (point of care).

1. Αρχή λειτουργίας της μεθόδου

Το σύστημα καταγράφει τις κινητικές μεταβολές κατά τη διάρκεια σχηματισμού του θρόμβου καθώς και όταν αυτός λύεται, σε δείγμα ολικού αίματος που έχει ληφθεί με αντιπηκτικό κίτρινο. Προκύπτει εν τέλει μια γραφική παρουσίαση η οποία είναι το αποτέλεσμα της ανάλυσης διαφορετικών παραμέτρων της πήξης που προσμετρώνται από

το μηχάνημα και περιγράφει την μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Μπορεί ακόμη να ανιχνευθούν και φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη. Η πατενταρισμένη τεχνολογία ROTEM, βασίζεται σε μια στερεωμένη κυλινδρική κυψελίδα και σε ένα μονίμως ταλαντούμενο κάθετο άξονα. Ο άξονας υποστηρίζεται από ένα ρουλεμάν υψηλής ακρίβειας και ταλαντώνεται δεξιά και αριστερά κατά γωνία $4,75^{\circ}$. Η περιστροφή του άξονα οδηγείται από ένα κινητήρα και η σύνδεση μεταξύ τους γίνεται με ένα λεπτό ελατήριο. Στο τέλος του άξονα τοποθετείται ένα πλαστικό έμβολο 6mm το οποίο εμβυθίζεται σε κυψελίδα 8mm, η οποία πληρείται με το δείγμα αίματος και εν συνεχεία τοποθετείται στο κανάλι μέτρησης. Το πλαστικό έμβολο μιας χρήσης είναι πλήρως εμβαπτισμένο στο δείγμα αίματος. Η περιστροφή ανιχνεύεται οπτικά μέσω μιας κατοπτρικής πλάκας στο άνω άκρο του άξονα, μιας διόδου λυχνίας ως πηγή φωτός και ενός φωτοευαίσθητου αισθητήρα (εικόνα 12).

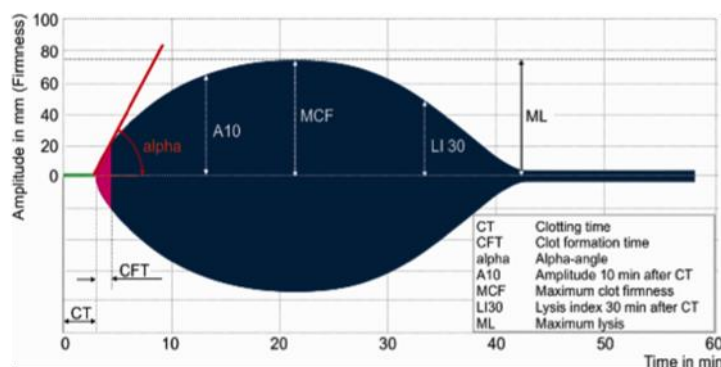


Εικόνα 12: Αρχή της θρομβοελαστομετρίας με το Rotem® delta (26)

Η κίνηση του άξονα είναι ανεμπόδιστη όταν δεν υπάρχει σχηματισμός θρόμβου, ενώ αντίθετα δυσχεραίνεται όταν ξεκινάει να σχηματίζεται ινώδες ανάμεσα στα τοιχώματα της κυψελίδας και του εμβόλου. Το αποτέλεσμα είναι μια ισορροπία ανάμεσα στην τάση του ελατηρίου και την τάση του θρόμβου. Καθώς ο θρόμβος ισχυροποιείται η κίνηση περιορίζεται καθώς και το εύρος περιστροφής. Τα αποτελέσματα αναλύονται κατόπιν με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού. Προκύπτει επομένως μια καμπύλη αντίδρασης, η ανάλυση της οποίας οδηγεί σε διάφορες αριθμητικές παραμέτρους που αφορούν τη συνοχή, τη λύση του θρόμβου, αλλά και κινητικές παραμέτρους. Παράλληλα, το σύστημα έχει τη δυνατότητα να προλαμβάνει πιθανά σφάλματα που οφείλονται σε μηχανικό ή ηλεκτρονικό θόρυβο με τη βοήθεια εξελιγμένου λογισμικού εξομάλυνσης. Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται σε πραγματικό χρόνο και παρουσιάζονται γραφικά υπό τη μορφή θρομβοελαστογραφημάτων όπου το εύρος της περιστροφής του εμβόλου μετατρέπεται σε γραφικό εύρος.

Γραφικό εύρος σε mm	Περιστροφή της ακίδας	Πήξη
0	Ελεύθερη περιστροφή	Όχι πήξη
100	Χωρίς περιστροφή	Μέγιστη δυνατή συνοχή πήγματος

Οι πιο σημαντικές φάσεις της πήξης με τις αντίστοιχες παραμέτρους σε ένα θρομβοελαστόγραμμα απεικονίζονται στο παρακάτω διάγραμμα (εικόνα 13).



Εικόνα 13: Θρομβοελαστόγραμμα (26)

2. Οι κυριότερες παράμετροι

Ο άξονας y δείχνει το εύρος σε χιλιοστά (mm), ενώ ο άξονας x δείχνει το χρόνο σε λεπτά (min).

Χρόνος πήξης [Clotting time CT,(s)]

Ο χρόνος πήξης περιγράφει πόσο γρήγορα ξεκινάει ο σχηματισμός του ινώδους και αναφέρεται στο διάστημα από τη στιγμή της προσθήκης του αντιδραστηρίου μέχρι τη στιγμή που το πλάτος ταλάντωσης είναι 2mm. Επηρεάζεται κυρίως από τη συγκέντρωση των παραγόντων πήξης καθώς και από τη λήψη αντιπηκτικών. Η κλινική χρησιμότητα της εξέτασης έγκειται στη διευκόλυνση της απόφασης για υποκατάσταση παραγόντων πήξης πχ με χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, συμπυκνωμένων παραγόντων ή αναστολέων αντιπηκτικών (πρωταμίνη).

Χρόνος σχηματισμού θρόμβου [Clot formation time, CFT (s)]

Είναι ο χρόνος ανάμεσα στο σήμα πλάτους 2mm και 20mm. Περιγράφει την επόμενη φάση της πήξης, την κινητική σχηματισμού ενός σταθερού θρόμβου μέσω της δράσης ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και ινώδους.

Αντανακλά επομένως τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τη συμβολή τους στη δημιουργία σταθερού θρόμβου, καθώς και τα επίπεδα του ινωδογόνου και την ικανότητα πολυμερισμού του. Η κλινική της χρησιμότητα έγκειται στην απόφαση λήψης αιμοπεταλίων, ινωδογόνου ή και των δύο. Ένα βραχύ CFT είναι ενδεικτικό υπερπηκτικότητας (εικόνα 14).

Γωνία άλφα [a,(°)]

Ως γωνία α ορίζεται η γωνία ανάμεσα στο μέσο άξονα και την εφαπτόμενη της καμπύλης πήξης στο σημείο εύρους 2mm. Περιγράφει την κινητική της πήξης και η διαγωνιστική της αξία είναι παρόμοια με του CFT. Συνεπώς μια μειωμένη α γωνία είναι δηλωτική υποπηκτικότητας (εικόνα 14).

Μέγιστη συνοχή θρόμβου [Maximum clot firmness, MCF (mm)]

Εκφράζει το μέγιστο πλάτος που έχει λάβει ο θρόμβος προτού αρχίσει να λύεται από τον ινωδολυτικό μηχανισμό και είναι επομένως ενδεικτικός της συνοχής και της ποιότητας του θρόμβου. Επηρεάζεται από τα αιμοπετάλια, το ινωδογόνο, τον παράγοντα XIII και την ινωδολυτική δράση. Μια χαμηλή τιμή MCF δηλώνει χαμηλή σταθερότητα θρόμβου και ενδεχόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ μια υψηλή τιμή συνήθως οφείλεται σε υπερπηκτικότητα. Είναι βοηθητικός δείκτης στην απόφαση χορήγησης υποκατάστατων ινωδογόνου ή αιμοπεταλίων. Είναι σημαντικός ο αποκλεισμός της υπερिनωδόλυσης πριν τη χορήγηση ινωδογόνου γιατί οδηγεί στη δημιουργία ασταθούς θρόμβου σε αυτή την περίπτωση.

A (x) τιμές (mm)

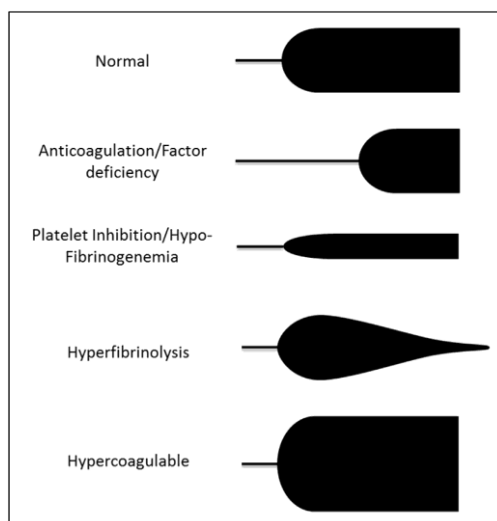
Είναι το πλάτος μετά από ένα χρονικό διάστημα x από το CT (πχ A30 μετά από 30 min). Αντιπροσωπεύουν τη σταθερότητα του θρόμβου και επηρεάζονται από τα αιμοπετάλια, το ινωδογόνο, και τον παράγοντα XIII. Η κλινική τους εφαρμογή είναι αντίστοιχη με του MCF.

Δείκτης λύσης στα 30 min [Lysis Index (LI 30)] και σχετικές παράμετροι (%)

Εκφράζει την ινωδόλυση 30 λεπτά μετά από το CT και είναι η σχέση του πλάτους προς τη μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (% εναπομένουσα σταθερότητα θρόμβου). Οι δείκτες LI45 και LI60 περιγράφουν το ίδιο, 45 και 60 λεπτά μετά το CT και είναι υποβοηθητικοί σε περιπτώσεις καθυστερημένης ινωδόλυσης. Η παθολογική τιμή στο LI30 είναι δηλωτική υπερινωδόλυσης και κατευθύνει τη θεραπεία με αντινωδολυτικά (εικόνα 14).

Μέγιστη λύση [*Maximum Lysis (ML %)*]

Περιγράφει το βαθμό της ινωδόλυσης σε σχέση με το δείκτη MCF που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της μέτρησης (% χαμένης σταθερότητας του θρόμβου). Για παράδειγμα μια τιμή ML 5% σημαίνει ότι κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας η MCF μειώθηκε κατά 5%. Δεδομένου ότι η μέγιστη λύση δεν υπολογίζεται ως ένα καθορισμένο χρονικό σημείο αλλά ορίζεται ως % λύση στο τέλος της μέτρησης, ο συνολικός χρόνος μέτρησης της δοκιμασίας και ο χρόνος μετά το MCF θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν (26).



Εικόνα 14: Γραφική αναπαράσταση της ανάλυσης (28)

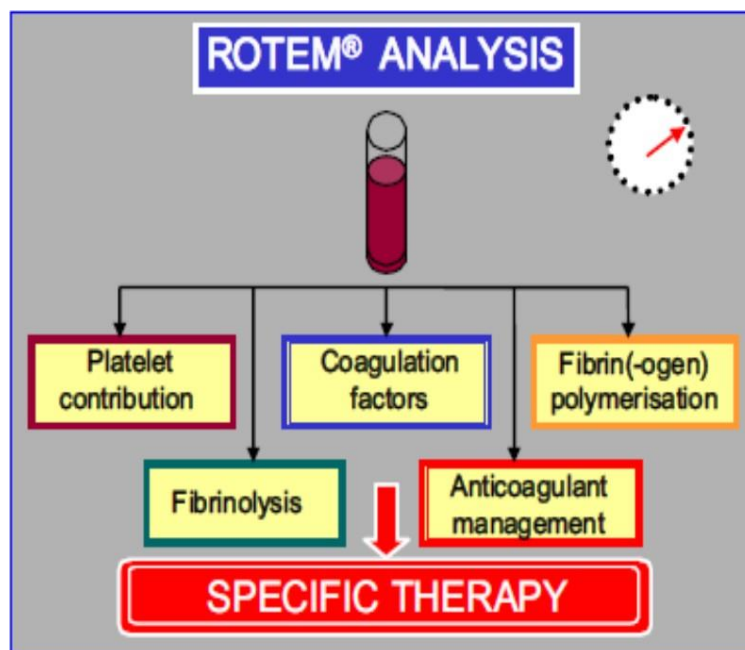
3. Τιμές αναφοράς

Οι καμπύλες αντίδρασης και οι κινητικές παράμετροι κάθε δείγματος μπορούν να συγκριθούν με τα αποτελέσματα μετρήσεων σε υγιή άτομα που χρησιμοποιούνται ως μάρτυρες. Οι τιμές αναφοράς καθορίζονται από πολυκεντρική μελέτη για όλες τις δοκιμασίες που γίνονται με τα συστήματα ROTEM. Τα αποτελέσματα του κάθε αντιδραστήριου υποδεικνύονται στις οδηγίες χρήσης. Όπως σε κάθε δοκιμασία αιμόστασης οι προαναλυτικές παράμετροι όπως η δειγματοληψία, ο χρόνος φύλαξης του δείγματος και η φυσική καταπόνηση πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν γιατί επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Συνεπώς αυτές οι τιμές αναφοράς πρέπει να θεωρούνται κατευθυντήριες και το σωστό θα ήταν κάθε νοσοκομείο ή τμήμα που χρησιμοποιεί τη μέθοδο να τις ελέγχει βάσει του σωστού πληθυσμού αναφοράς.

4. Rotem-Βασικές δοκιμασίες

Στην κλασική θρομβοελαστογραφία (TEG) δεν χρησιμοποιούνται αντιδραστήρια. Αντίθετα, στη θρομβοελαστομετρία (ROTEM) η χρήση αντιδραστηρίων προσφέρει επιπλέον πληροφορίες και είναι περισσότερο

υποβοηθητική στην κλινική πράξη. Οι πρόσθετες δοκιμασίες που χρησιμοποιεί η μέθοδος συντομεύουν το χρόνο αντίδρασης, αυξάνουν την ακρίβεια, αναστέλλουν παράγοντες όπως η ηπαρίνη και επιτρέπουν τη διάκριση της συνεισφοράς ανάμεσα στο ινώδες και τα αιμοπετάλια στο συνολικό αιμοδυναμικό θρόμβο (εικόνα 15).



Εικόνα 15: Ανάλυση Rotem (26)

NATEM: προστίθεται μόνο ασβέστιο στο αίμα και ο θρόμβος σχηματίζεται χωρίς άλλη ενεργοποίηση.

INTEM: προστίθεται ασβέστιο και ενεργοποιητής της ενδογενούς οδού της πήξης (ellagic acid).

EXTEM: προστίθεται ασβέστιο και ενεργοποιητής της εξωγενούς οδού της πήξης (θρομβοπλασίνη-TF). Αξιολογούνται οι παράγοντες V, VII, X, II, I, τα αιμοπετάλια και η ινωδόλυση.

APTEM: προστίθεται ασβέστιο, ενεργοποιητής της εξωγενούς οδού και απρωτινίνη η οποία εμποδίζει την ινωδόλυση. Το αποτέλεσμα συγκρίνεται με το διάγραμμα του EXTEM.

FIBTEM: περιέχει κυτοχλαζίνη-D η οποία απενεργοποιεί τα αιμοπετάλια. Η δημιουργία του θρόμβου οφείλεται αποκλειστικά στη δευτερογενή αιμόσταση. Το αποτέλεσμα συγκρίνεται με το διάγραμμα του EXTEM.

HEPTEM: περιέχει ηπαρινάση η οποία αδρανοποιεί την ηπαρίνη. Το αποτέλεσμα συγκρίνεται με το διάγραμμα του INTEM.

ECATEM: περιέχει εκαρίνη που αδρανοποιεί την ιρουδίνη (26,27).

5. Εφαρμογές της θρομβοελαστογραφίας

5.1. Η θρομβοελαστογραφία στη μεταμόσχευση ήπατος

Η θρομβοελαστογραφία πρωτοπεριγράφηκε ως μέθοδος το 1948, ενώ από το 1985 ξεκίνησε να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αιμόστασης ασθενών κατά τη διάρκεια χειρουργείων μεταμόσχευσης ήπατος. Το 1995 εισήχθει στην κλινική πράξη η θρομβοελαστομετρία που αποτελεί εξέλιξη της παλαιότερης μεθόδου. Κατά τη διάρκεια μεγάλων χειρουργείων όπως είναι οι μεταμοσχεύσεις, οι μεταβολές του αιμοστατικού προφίλ των ασθενών είναι τόσο γρήγορες, που τη στιγμή που ο ιατρός θα λάβει τα αποτελέσματα των συμβατικών εξετάσεων, το πιθανότερο είναι να μην ισχύουν πλέον. Αντίθετα η θρομβοελαστομετρία πραγματοποιείται παρά την κλίνη του ασθενούς και οι μετρήσεις γίνονται σε πραγματικό χρόνο, παρέχοντας γρήγορη και ολοκληρωμένη εικόνα της αιμόστασης.

Επιπρόσθετα η μεταμόσχευση ήπατος, και κυρίως από ζώντα δότη, αποτελεί ένα εξαιρετικά πολύπλοκο χειρουργείο με αυξημένο κίνδυνο μαζικής αιμορραγίας, που δίχως τη χορήγηση παραγώγων αίματος δεν θα αποτελούσε δυνατή θεραπευτική επιλογή. Στον αντίποδα, οι μεταγγίσεις ελλοχεύουν κινδύνους και συσχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα και παράταση της νοσηλείας. Επομένως, ενώ υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στην απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και την επιβίωση του ασθενούς, η αυξημένη ανάγκη χορήγησης παραγώγων συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση, κυρίως λόγω ALI (29,30,31).

Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, έχουν πολύπλοκα αιμοστατικά προφίλ εξαιτίας της μείωσης των προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων, αλλά και θρομβοπενία λόγω υπερσπληνισμού, αυξημένης κατανάλωσης, καταστολής του μυελού των οστών, και μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης. Παρόλα αυτά, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της θρομβοπενίας αξιολογώντας μόνο τον αριθμό των αιμοπεταλίων, διότι τα επίπεδα του Willebrand είναι υψηλά λόγω της κίρρωσης, αντισταθμίζοντας τη θρομβοπενία με αποτέλεσμα η πρωτογενής αιμόσταση να μην είναι τόσο επηρεασμένη τελικά. Επομένως είναι προφανής ο προβληματισμός αν αυτή η ομάδα ασθενών ωφελείται από την προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων προεγχειρητικά.

Από την άλλη, οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης αφενός είναι χρονοβόρες και αφετέρου επειδή βασίζονται στον κλασικό καταρράκτη της πήξης δεν είναι σε θέση να συνεισφέρουν στην κατανόηση των

πολύπλοκων αιμοστατικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης. Αντίθετα, η θρομβοελαστογραφία βασίζεται στο κυτταρικό μοντέλο της πήξης και φαίνεται να αποτελεί πολύτιμο σύμμαχο για τον κίρρωτικό ασθενή, ο οποίος δεν έχει φυσιολογικές εργαστηριακές παραμέτρους αιμόστασης ως baseline. Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι η επιλογή της εργαστηριακής μεθόδου που χρησιμοποιείται προκειμένου να εκτιμηθεί η αιμόσταση του ασθενούς, προφανώς έχει αντίκτυπο τόσο στον αριθμό, όσο και στο είδος των χορηγούμενων παραγώγων.

Αξίζει να αναφερθεί ότι στις μεταμοσχεύσεις ήπατος το ινωδογόνο δεν αποτελεί από μόνο του προγνωστικό δείκτη αιμορραγίας όπως συμβαίνει σε άλλα μεγάλα χειρουργεία. Κατά συνέπεια η μετάγγιση που κατευθύνεται αποκλειστικά από τη μέτρηση των επιπέδων του ινωδογόνου, είναι λιγότερο ακριβής και πιθανόν με τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας να αποδειχθεί και περιττή. Επίσης με την εισαγωγή της μεθόδου στα χειρουργεία των μεταμοσχεύσεων, έχει μειωθεί η χορήγηση FFP, ενώ φαίνεται ότι και η προγνωστική αξία της είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης ακόμη και πριν την εμφάνιση ενεργού αιμορραγίας. Όσον αφορά τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής θνησιμότητας λόγω ALI/ARDS και ιδανικά πρέπει να χορηγούνται όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη, η συμβολή της θρομβοελαστογραφίας φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντική και χρήζει περαιτέρω έρευνας (32,33,34,35).

Εκτός από την αποτελεσματική χρήση της θρομβοελαστογραφίας στην καθοδήγηση για περισσότερο στοχευμένες μεταγγίσεις στις μεταμοσχεύσεις, η μέθοδος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πολύτιμο εργαλείο στην αναγνώριση των κυκλοφορούντων ηπαρινοειδών τα οποία συσχετίζονται με την κίρρωση, και πιθανόν συμμετέχουν στη διαταραχή της εύθραυστης ισορροπίας του μηχανισμού της πήξης σε ευπαθείς ασθενείς με βακτηριδιακές λοιμώξεις, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αιμοδυναμικές διαταραχές λόγω πυλαίας υπέρτασης. Ακόμη, η αξιοποίησή της σε ασθενείς με σταθερή χρόνια ηπατική νόσο, μπορεί να οδηγήσει στην ανίχνευση καταστάσεων υπό ή υπερπηκτικότητας ώστε να υπάρξει πρόληψη για πιθανή αιμορραγία σε περιπτώσεις επεμβατικών πράξεων (όπως βιοψία ήπατος) αφενός ή στην αποφυγή της θρόμβωσης αφετέρου (36).

5.2. Η θρομβοελαστογραφία στην καρδιοχειρουργική

Οι μεταγγίσεις παραγώγων αίματος αποτελούν ουσιαστικά μια μορφή αλλογενούς μεταμόσχευσης και εγκυμονούν κινδύνους λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις οι διαταραχές πήκτικότητας και η μαζική αιμορραγία αποτελούν σοβαρές

επιπλοκές (ειδικά όταν απαιτείται CPB) και αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση παραγώγων αίματος, κάτι που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η πρακτική των μεταγγίσεων στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις διαφέρει ανάλογα τη χώρα, το νοσοκομείο, τη χειρουργική ομάδα και την αιμοδοσία, παρά τη προσπάθεια ύπαρξης μιας κοινής στρατηγικής μέσω θέσπισης guidelines και της συνεχούς αναθεώρησης τους, κάτι που πιθανόν αντικατοπτρίζει την έλλειψη αξιόπιστης και αντιπροσωπευτικής εργαστηριακής μεθόδου ικανής να κατευθύνει τον ιατρό ώστε να χορηγήσει το καταλληλότερο παράγωγο.

Οι έρευνες που γίνονται στοχεύουν στην αναζήτηση της δυνατότητας να προβλεφθεί η αιμορραγία και επομένως να προληφθεί ή να αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά όταν συμβεί. Η χρήση της θρομβοελαστομετρίας αλλάζει το τοπίο της θεραπευτικής αντιμετώπισης διεγχειρητικά, μειώνοντας την ανάγκη για ΣΕ και αιμοπετάλια, αυξάνοντας παράλληλα την ανάγκη για ινωδογόνο και δεσμοπρεσσίνη. Συνεπώς, τα τελευταία χρόνια φαίνεται να υπάρχει μια στροφή προς μεθόδους που απεικονίζουν συνολικότερα την αιμόσταση για ταχύτερη παρέμβαση καθώς και μείωση της χρήσης παραγώγων αίματος. Από την άλλη, η αύξηση της χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων που προκύπτει με τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας, σαφώς ενέχει λιγότερους κινδύνους από τις μεταγγίσεις, μιας και τα παράγωγα αυτά έχουν υποστεί επεξεργασία ώστε να είναι περισσότερο ασφαλή (37,38).

Οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς συνήθως λαμβάνουν ήδη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση λόγω της υποκείμενης νόσου. Επιπλέον, η φύση των χειρουργείων αυτών είναι πολλές φορές επείγουσα με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ο απαιτούμενος χρόνος για διόρθωση του αιμοστατικού προφίλ προεγχειρητικά. Είναι επομένως αντιληπτό, ότι πρόκειται για ασθενείς που βρίσκονται σε ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας. Αν και στον τομέα της καρδιοχειρουργικής έχει υπάρξει σημαντική εξέλιξη τα τελευταία χρόνια με αποτέλεσμα να έχει μειωθεί η επίπτωση μεγάλης απώλειας αίματος, δυστυχώς στις περιπτώσεις CPB απαιτείται σχεδόν πάντα η χρήση παραγώγων και συνεπώς η θρομβοελαστογραφία μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση των μεταγγίσεων.

Το μειονέκτημα είναι ότι επειδή, όπως αναφέρθηκε, πρόκειται για ασθενείς με ήδη επηρεασμένη αιμοστατική λειτουργία προεγχειρητικά, επηρεάζεται η προγνωστική αξία της μεθόδου. Το αντίθετο συμβαίνει στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς, όπου η μέθοδος φαίνεται να έχει σαφή προγνωστική αξία πιθανόν λόγω των ιδιοσυστασιακών ιδιομορφιών του πληθυσμού (39). Τέλος οι δημογραφικές αλλαγές και η αυξημένη νοσηρότητα των καρδιοχειρουργικών ασθενών, έχουν οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του

κόστους που σχετίζεται με την επέμβαση. Οι ασθενείς λόγω του χειρουργείου αλλά και της ευρείας χρήσης αντιπηκτικών φαρμάκων, χρειάζονται συχνά μεταγγίσεις και παράγωγα αίματος παρά τις εξελιγμένες χειρουργικές μεθόδους. Συνεπώς η θρομβοελαστογραφία εκτός από τη βέλτιστη ιατρική αντιμετώπιση του ασθενούς, συμβάλλει και στη μείωση του συνολικού κόστους και αυτή είναι ακόμη μια σημαντική συνιστώσα που πρέπει να συνυπολογιστεί (40).

5.3. Θρομβοελαστογραφία και τραύμα

Η αποκατάσταση και διατήρηση της φυσιολογικής αιμοστατικής λειτουργίας στους ασθενείς με τραύμα που αιμορραγούν, είναι μείζονος σημασίας για την επιβίωση τους. Κατά τη διάρκεια της κατεπείγουσας οξείας φάσης, οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην ανάνηψη και στον περιορισμό της αιμορραγίας, ενώ παράλληλα επιχειρείται η αποκατάσταση της αιμόστασης. Όσο ταχύτερα αναγνωριστεί η διαταραχή στον αιμοστατικό μηχανισμό τόσο αποτελεσματικότερη είναι η ιατρική παρέμβαση.

Το 40% των ασθενών καταλήγουν εξαιτίας της αιμορραγίας, παρά τον χειρουργικό έλεγχό της, σε έδαφος διαταραχής της πήκτικότητας. Η απώλεια αίματος και η χορήγηση υγρών αναπλήρωσης του όγκου, οδηγούν στη μείωση των παραγόντων πήξης (και λόγω αραίωσης) με αποτέλεσμα τη διαταραχή της αιμόστασης η οποία σε συνδυασμό με την υποθερμία και τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας αυξάνουν τη θνητότητα. Αξίζει να αναφερθεί, ότι αμέσως μετά τον τραυματισμό και την αρχική υποπηκτικότητα, παρατηρείται το παράδοξο της εμφάνισης υπερπηκτικότητας με κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου και υψηλή θνητότητα, για αυτό και απαιτείται πολύ προσεκτικός χειρισμός προκειμένου να διατηρηθεί η λεπτή ισορροπία ανάμεσα σε αιμορραγία και θρόμβωση. Οι λόγοι που οδηγούν σε αυτή την μεταβολή ποικίλουν, και περιλαμβάνουν τη βλάβη του ενδοθηλίου, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τη μείωση των φυσικών αντιπηκτικών και τη διαταραχή της ινωδόλυσης. Έτσι, η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς που επιβιώνουν το πρώτο 24ωρο είναι η πνευμονική εμβολή, ενώ και οι DVTs καθώς και οι μη θανατηφόρες PEs είναι επίσης συχνές.

Όσον αφορά τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητικές, γιατί αφενός δεν παρέχουν μια συνολική εικόνα της αιμόστασης και αφετέρου σε περιπτώσεις αιμορραγικού σοκ, μέχρι να ολοκληρωθεί ο έλεγχος το πιθανότερο είναι ολόκληρος ο όγκος αίματος του ασθενούς να έχει ανταλλαχθεί ήδη αρκετές φορές. Αντίθετα, η θρομβοελαστογραφία δίνει μια συνολική εικόνα της αιμόστασης μέσα σε δέκα περίπου λεπτά, από την πρωτογενή αιμόσταση μέχρι την ινωδόλυση και έτσι ο κλινικός ιατρός έχει την πληροφορία από το σχηματισμό του θρόμβου μέχρι τη λύση του (41,42). Με τη βοήθειά της

αποκαλύπτονται διαταραχές που αλλιώς θα διέφευγαν, αναγνωρίζονται οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητικές διαταραχές της πήξης, οι μεταγγίσεις είναι ακριβείς και στοχευμένες, ενώ η γρήγορη επανεκτίμηση, όποτε κρίνεται απαραίτητο, είναι αντιπροσωπευτική της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία και δείκτης της περαιτέρω θεραπευτικής αντιμετώπισης. Επιπλέον, η συνεργασία με την αιμοδοσία βελτιώνεται αφού η ορθότερη εκτίμηση οδηγεί στη σωστή προετοιμασία της αιμοδοσίας για το περιστατικό.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η θρομβοελαστογραφία είναι η μοναδική μέθοδος που μπορεί να διαγνώσει γρήγορα και με αξιοπιστία την ινωδόλυση στον ασθενή που αιμορραγεί, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού η υπερिनωδόλυση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και φαίνεται ότι οι ασθενείς στους οποίους εντοπίζεται, έχουν αυξημένο ποσοστό θνητότητας το πρώτο 24ωρο αλλά και κατά τη νοσηλεία τους. Επιπλέον σχετίζεται με την βαρύτητα των τραυμάτων και αποτελεί έναν έμμεσο προγνωστικό δείκτη. Συγκεκριμένα στις μισές περιπτώσεις που ανιχνεύεται υπερινωδόλυση, ο θάνατος από αιμορραγία επέρχεται τις πρώτες 6 ώρες, καταδεικνύοντας την ανάγκη για έγκαιρη αναγνώριση αυτών των ασθενών (41,42,43,44).

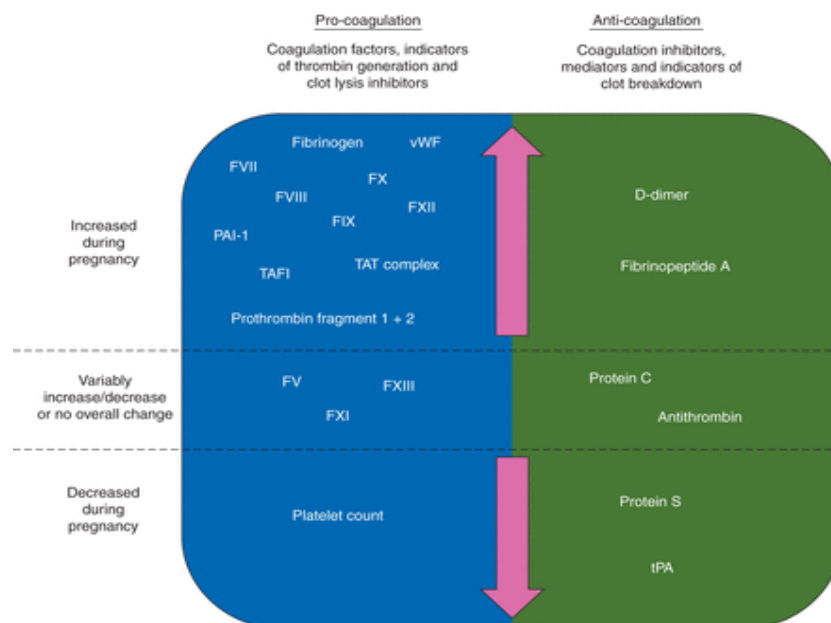
Εν κατακλείδι η θρομβοελαστογραφία οδηγεί σε μείωση των χορηγούμενων μονάδων αίματος λόγω εξατομικευμένης και ειδικής θεραπείας μέσω της αναγνώρισης συγκεκριμένων διαταραχών στην αιμόσταση, σε ταχύτερη παρέμβαση και αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμόστασης, σε βελτίωση της επιβίωσης στην οξεία φάση λόγω των παραπάνω αλλά και σε όψιμη βελτίωση της πρόγνωσης λόγω μειωμένων ανοσολογικών επιπλοκών από τις μεταγγίσεις. Τέλος η θρομβοελαστογραφία μπορεί να καθοδηγήσει και την αντιπηκτική θεραπεία στη φάση της υπερπηκτικότητας, την παρακολούθηση της θεραπείας μετεγχειρητικά και επιπρόσθετα να αναγνωρίσει τους ασθενείς που εκτός από την προφύλαξη με XMBH χρήζουν και αντιαμοπεταλιακής θεραπείας επιπλέον, προκειμένου να προφυλαχθούν από θρομβοεμβολική νόσο (41).

5.4. Θρομβοελαστογραφία και μαιευτική

Η θρομβοελαστογραφία αν και δεν αποτελεί καινούρια μέθοδο, δεν κατάφερε να κερδίσει ιδιαίτερα την εμπιστοσύνη των περισσότερων εργαστηρίων αιμόστασης, πιθανόν γιατί δεν ενδείκνυται για μαζική εξαγωγή αποτελεσμάτων, κάτι που δεν εξυπηρετεί τα μεγάλα νοσοκομεία (45). Στη μαιευτική, η αιμορραγία μετά τον τοκετό αποτελεί σημαντική αιτία θνησιμότητας και υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το θάνατο 143.000 γυναικών ετησίως. Παράλληλα, είναι αιτία για αυξημένη νοσηρότητα, κάτι που μεταφράζεται σε περισσότερες εισαγωγές στη ΜΕΘ καθώς και σε διενέργεια περισσότερων υστερεκτομών. Τα αίτια

της αιμορραγίας μετά τον τοκετό είναι πολυπαραγοντικά, για αυτό και η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης και βαρύτητας της αιμορραγίας είναι δύσκολο να προβλεφθεί, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις δεν αναγνωρίζεται κανένας απολύτως παράγοντας κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια της κύησης το αιμοστατικό προφίλ της εγκύου τροποποιείται καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται. Η κύηση αποτελεί από τη φύση της μια υπερπηκτική συνθήκη, λόγω αύξησης των προπηκτικών παραγόντων και ταυτόχρονης μείωσης των φυσικών ανασταλτών (εικόνα 16). Πρόκειται για ένα φυσιολογικό μηχανισμό που αποσκοπεί στον περιορισμό της αιμορραγίας κατά τον τοκετό. Παράλληλα, τα αιμοπετάλια και ο αιματοκρίτης μειώνονται στην κύηση ενώ ο αιμοστατικός μηχανισμός διαταράσσεται ακόμη περισσότερο στις περιπτώσεις που συνυπάρχει και κάποια μαιευτική επιπλοκή όπως π.χ. προεκλαμψία.



Εικόνα 16: Μεταβολές στους δείκτες αιμόστασης στη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης (46)

Στην κύηση οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης δεν είναι πάντα βοηθητικές λόγω των φυσιολογικών μεταβολών. Το aPTT είναι συνήθως βραχύ εξαιτίας της αύξησης του VIII, τα αιμοπετάλια είναι χαμηλά χωρίς αυτό όμως να σημαίνει ότι δεν είναι λειτουργικά, ενώ το ινωδογόνο αυξάνεται, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η εκτίμηση μιας επερχόμενης αιμορραγίας. Το πρόβλημα εντείνεται διότι δεν υπάρχουν φυσιολογικές τιμές για τις εξετάσεις ρουτίνας στην κύηση· έτσι μια φυσιολογική τιμή ινωδογόνου με βάση τα όρια αναφοράς, στην κύηση μπορεί να υποδηλώνει σοβαρή διαταραχή της αιμόστασης που χρήζει άμεσης παρέμβασης (46). Επίσης ένας ολοκληρωμένος έλεγχος προκειμένου να σχηματίσει ο κλινικός ιατρός μια συνολική εικόνα που

να αντιπροσωπεύει όσο το δυνατόν καλύτερα την πραγματικότητα, μπορεί να χρειαστεί αρκετό χρόνο, κάτι που στην περίπτωση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό είναι εξαιρετικά σημαντικό για τη ζωή της ασθενούς.

Με τη θρομβοελαστογραφία δίνεται μια γρήγορη και κλινικά σημαντική εκτίμηση για την αιμόσταση των ασθενών με αιμορραγία κατά και μετά τον τοκετό, και ταυτόχρονα υποδεικνύεται στοχευμένα η καταλληλότερη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και η ορθότερη επιλογή παραγώγων αίματος. Αυτό γίνεται αντιληπτό ιδιαίτερα στην περίπτωση που χρειάζεται να χορηγηθεί ινωδογόνο το οποίο όπως αναφέρθηκε στην κύηση είναι ιδιαίτερος υψηλό. Σε αυτή την περίπτωση η θρομβοελαστογραφία μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας, διότι θα υποδείξει ταχύτατα την ανάγκη χορήγησης ινωδογόνου, ακόμη και αν τα επίπεδα του με τις συμβατικές μεθόδους είναι φυσιολογικά. Παράλληλα είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η χρήση της θρομβοελαστογραφίας στην περίπτωση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό δεν βοηθάει μόνο στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας, αλλά και στην πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου που μπορεί να προκύψει στη γυναίκα που ναι μεν αιμορραγεί, αλλά ταυτόχρονα έχει χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης και πρωτεΐνης S, τα οποία σε συνδυασμό με τη χορήγηση των συμπυκνωμένων παραγόντων που δίνονται για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας, μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση (47).

Εκτός από την περίπτωση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό, η ύπαρξη της θρομβοελαστογραφίας στην αίθουσα του τοκετού μπορεί να είναι χρήσιμη και όσον αφορά την απόφαση για επισκληρίδιο αναισθησία σε εγκύους που έχουν κάποιο αιμοστατικό έλλειμμα, ή λαμβάνουν ΧΜΒΗ ή έχουν θρομβοπενία (45). Τέλος, μια λιγότερο δημοφιλή χρήση της θρομβοελαστογραφίας αφορά γυναίκες που λαμβάνουν είτε οιστρογόνα αντισυλληπτικά, είτε οιστρογόνα στα πλαίσια διέγερσης ωοθηκών κατά τη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, προκειμένου να εντοπιστεί τότε και σε τι βαθμό διαταράσσεται η αιμόστασή τους, και πιθανόν να διαγνώσει έγκαιρα το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών το οποίο μπορεί να αποβεί θανατηφόρο (48,49).

5.5. Θρομβοελαστογραφία και σήψη

Η παθογένεια της σήψης και της πολυοργανικής ανεπάρκειας είναι πολύπλοκη με προεξάρχουσες τις αιμοστατικές διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. Η ενεργοποίηση της πήξης και η επακόλουθη εναπόθεση ινών, αποτελούν στην ουσία μηχανισμό άμυνας απέναντι σε λοιμώδεις παράγοντες, που αποσκοπεί στον περιορισμό των εισβολέων και της φλεγμονώδους απόκρισης στο σημείο της λοίμωξης. Σε περίπτωση όμως που αυτός ο μηχανισμός ενεργοποιηθεί υπερβολικά, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της

κατάστασης, που ποικίλει από αιμορραγική διάθεση μέχρι την εμφάνιση κλινικά έκδηλης ΔΕΠ με διάχυτες μικροθρομβώσεις, δυσλειτουργίες οργάνων και αθρόα αιμορραγία από διάφορα σημεία λόγω κατανάλωσης των αιμοπεταλίων και παραγόντων της πήξης. Ο κύριος μηχανισμός διαταραχής της αιμόστασης σε περιπτώσεις συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης είναι η παραγωγή θρομβίνης (TF-mediated) με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ινώδους. Από την άλλη τα μονοκύτταρα ενεργοποιούνται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και εκφράζουν ιστικό παράγοντα. Η διαδικασία αυτή διαμεσολαβείται από την IL-6 η οποία επιπρόσθετα επηρεάζει την αιμόσταση με τη συμβολή του TNFα. Το αποτέλεσμα είναι η υπερπαραγωγή θρομβίνης που συνεπάγεται και κατανάλωση παραγόντων και αιμοπεταλίων.

Οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης διενεργούνται πάντα σε σηπτικούς ασθενείς, αλλά δεν αντικατοπτρίζουν την *in vivo* πραγματικότητα. Αν θέλει επομένως ο κλινικός ιατρός να σχηματίσει όσο το δυνατόν πιο ολοκληρωμένη εικόνα με τις κλασικές μεθόδους θα πρέπει να προχωρήσει σε έλεγχο εκτός των PT/APTT και της AIII, PC, PS, TFPI κάτι το οποίο είναι χρονοβόρο. Επίσης η ινωδόλυση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με τις εξετάσεις ρουτίνας αφού η ένδειξη που παρέχεται από τα αυξημένα Δ-διμερή είναι μη ειδική. Αντίθετα η θρομβοελαστογραφία, λόγω του ότι βρίσκεται δίπλα στον ασθενή και δεν απαιτεί ιδιαίτερη προαναλυτική διεργασία, όπως για παράδειγμα φυγοκεντρήσεις, είναι σαφώς ταχύτερη. Κατά συνέπεια μπορεί να υποδείξει ταχύτατα την υπερπηκτικότητα, να βοηθήσει στη διάγνωση της ΔΕΠ, να ανιχνεύσει ασθενείς που πιθανόν θα ωφεληθούν από τη χορήγηση ειδικής θεραπείας (PC, AIII, ηπαρίνη), το κυριότερο όμως είναι ότι εντοπίζει πρώιμα την υποπηκτικότητα η οποία συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση (50,51).

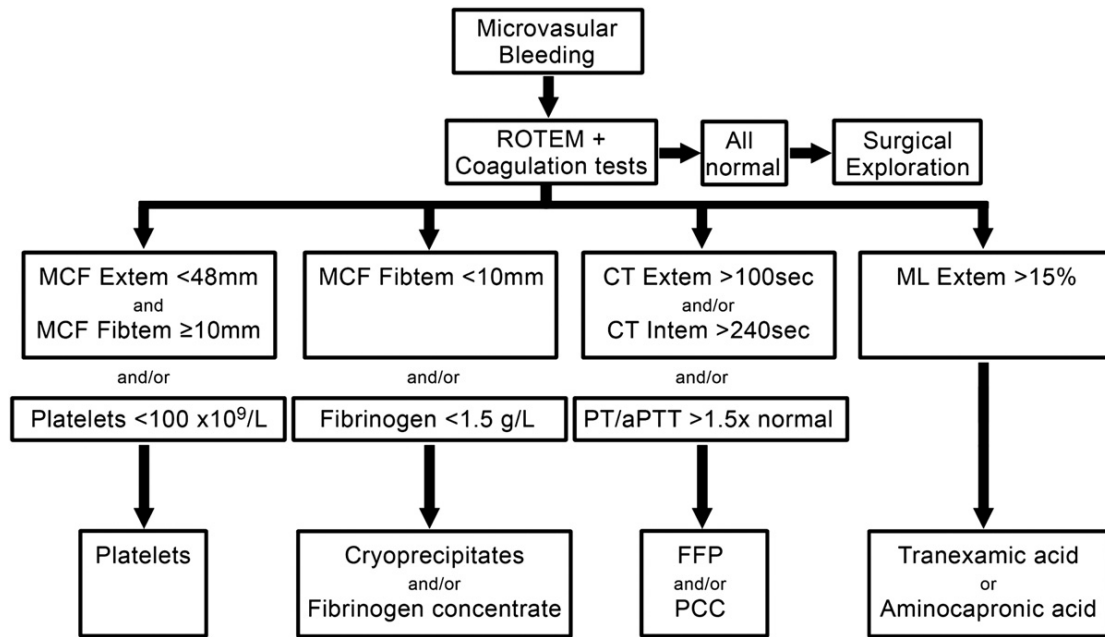
5.6. Θρομβοελαστογραφία και μεταγγίσεις

Η θρομβοελαστογραφία κερδίζει συνεχώς περισσότερους υποστηρικτές ως εργαλείο για την εκτίμηση του αιμοστατικού μηχανισμού και την χάραξη στρατηγικής στις μεταγγίσεις. Η μετάγγιση χωρίς την καθοδήγηση μιας *point of care* μεθόδου, υποτιμά την ανάγκη για παράγοντες πήξης στις περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας, κάτι που οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση παραγώγων αίματος. Η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση της αιμόστασης σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να είναι γρήγορη, αξιόπιστη και στοχευμένη, χαρακτηριστικά που διαθέτει η θρομβοελαστογραφία. Με τις μετρήσεις της παρέχονται πληροφορίες για το σχηματισμό και τη σταθερότητα του θρόμβου, και εξάγονται χρήσιμες πληροφορίες που οδηγούν στη μείωση των χορηγούμενων μονάδων, ενώ οι μετρήσεις που προκύπτουν παρέχουν μοναδικές πληροφορίες και δεν μπορούν να αντιστοιχηθούν με αυτές των συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης, κυρίως λόγω διαφορετικής

προαναλυτικής διεργασίας, διαφορετικών ενεργοποιητών και αντιδραστηρίων.

Σε ασθενείς που αιμορραγούν το ινωδογόνο είναι ο πρώτος παράγοντας που πέφτει σύντομα σε κρίσιμα χαμηλά επίπεδα και ακόμη και μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων συμπυκνωμένου ινωδογόνου παραμένει κάτω του φυσιολογικού. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θρομβοελαστογραφία κατευθύνει τη χορήγηση ινωδογόνου (και PCC) κάτι που είναι μείζονος σημασίας για τον άρρωστο, διότι ακόμη και αν συνυπάρχει θρομβοπενία οι υψηλές δόσεις ινωδογόνου εξασφαλίζουν ικανοποιητική σταθερότητα του θρόμβου με αποτέλεσμα τη μείωση των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων. Εκτός αυτού, η χορήγηση συμπυκνωμένου ινωδογόνου που κατευθύνεται από τη θρομβοελαστογραφία, είναι χρήσιμη και σε περιπτώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί κολλοειδή και κρυσταλλοειδή για την αναπλήρωση όγκου κάτι που επιδρά στον πολυμερισμό του ινώδους. Επιπλέον το συγκεκριμένο παράγωγο είναι περισσότερο ασφαλές και από τα αιμοπετάλια και από το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα γιατί έχει περάσει τη διαδικασία της αδρανοποίησης (52).

Στην ανάγκη για μετάγγιση, αρχικά εκτιμώνται οι παράμετροι EXTEM και FIBTEM, προκειμένου να αξιολογηθεί η σταθερότητα του θρόμβου και ο πολυμερισμός του ινώδους (εικόνα 17). Εν συνεχεία, η επανάληψη των μετρήσεων μπορεί να κατευθύνει την ιατρική παρέμβαση και να ωφελήσει τον ασθενή με την πιθανή τροποποίηση της αναλογίας των παραγώγων αίματος που θα λάβει. Αυτό οδηγεί σε ενδεχόμενη μείωση των ασκών ΣΕ, και παράλληλα χορήγηση αιμοπεταλίων και FFP προς αποφυγή της εμφάνισης διαταραχών της αιμόστασης από την αιμορραγία. Επιπλέον συμβάλλει γενικότερα στη μείωση των χορηγούμενων παραγώγων αίματος με επακόλουθη μείωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων τους. Τέλος οι φυσιολογικές μετρήσεις στον ασθενή που αιμορραγεί, κατευθύνουν τον κλινικό ιατρό στην αναζήτηση χειρουργικού αιτίου της αιμορραγίας (44).



Εικόνα 17: Αλγόριθμος μετάγγισης για ασθενείς που αιμορραγούν με βάση το συμβατικό έλεγχο και τις μετρήσεις της ROTEM (44)

5.7. Λιγότερο συνηθισμένες χρήσεις - πιθανές μελλοντικές εφαρμογές

Η θρομβοελαστογραφία τα τελευταία χρόνια κερδίζει συνεχώς περισσότερους υποστηρικτές, με αποτέλεσμα να διευρύνονται οι τομείς στους οποίους χρησιμοποιείται. Η στροφή προς νεότερες μεθόδους παρακολούθησης της αιμόστασης προκύπτει, εκτός των άλλων, και λόγω της ευρείας πλέον χρησιμοποίησης των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων (NOACs), όπου οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης δεν είναι κατάλληλες για την παρακολούθηση της θεραπείας, αλλά ούτε παρέχουν ενδείξεις για διαταραχή της αιμόστασης. Αντίθετα, η θρομβοελαστογραφία θα μπορούσε να είναι μια αποτελεσματική μέθοδος παρακολούθησης για αυτούς τους ασθενείς (53). Παραμένοντας στη χρησιμοποίηση της μεθόδου στην παρακαλούθηση φαρμακευτικών σκευασμάτων, αξίζει να αναφερθεί ότι αντίθετα με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, είναι αποτελεσματικότερη στη ρύθμιση και αναπροσαρμογή της δόσης σε ειδικές περιπτώσεις όπως στη χρήση του ανασυνδυασμένου VIIa σε αιμορροφιλικούς κυρίως ασθενείς, καθώς και στην off-label χρήση του παράγοντα (44).

Η πρόοδος και εξέλιξη της ιατρικής τα τελευταία χρόνια προσφέρει αυξανόμενες δυνατότητες για τον κλινικό ιατρό και τον ασθενή. Για παράδειγμα στον τομέα της αναισθησιολογίας η επισκληρίδιος αναισθησία αποτελεί μια εξαιρετική μέθοδο που προσφέρει διεγχειρητικά αναισθησία και μετεγχειρητική αναλγησία, χαρακτηριστικά που

απαιτούνται κυρίως στα ορθοπεδικά χειρουργεία. Κατά συνέπεια μειώνεται η διάρκεια της νοσηλείας και ο ασθενής μπορεί να κινητοποιηθεί γρηγορότερα. Σε ασθενείς όμως που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, η απόφαση για χορήγηση επισκληρίδιου αναισθησίας είναι δύσκολη και αρκετοί αναισθησιολόγοι την αποφεύγουν ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος επισκληρίδιου αιματώματος. Στις μισές περιπτώσεις η δημιουργία του αιματώματος γίνεται μετά την εξαγωγή του καθετήρα, με αποτέλεσμα τις περισσότερες φορές η πρακτική που ακολουθείται είναι η παραμονή του καθετήρα μέχρι να ομαλοποιηθούν οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης. Η θρομβοελαστογραφία θα μπορούσε να κατευθύνει τόσο το χρόνο εξαγωγής του καθετήρα αλλά και να εντοπίσει τους ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας από την τοποθέτηση του. (54).

Από την άλλη υπάρχουν χειρουργικές επεμβάσεις που ο κίνδυνος μαζικής αιμορραγίας δεν είναι μεγάλος, αλλά αν προκύψει αποτελεί μια πολύ σοβαρή επιπλοκή. Ένα παράδειγμα είναι οι γναθοχειρουργικές επεμβάσεις όπου η περιοχή ενδιαφέροντος βρίθκει αγγείων, αλλά πρόκειται για μικρού μεγέθους αγγεία. Σε περίπτωση όμως που προκύψει μεγάλη απώλεια αίματος η θρομβοελαστογραφία προσφέρει μια συνολικότερη εκτίμηση της αιμόστασης, ενώ πιθανόν να είναι σε θέση να ταξινομήσει προεγχειρητικά τους ασθενείς σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για αιμορραγία προετοιμάζοντας έτσι καλύτερα τον ιατρό (55).

Επίσης η θρομβοελαστογραφία θα μπορούσε να είναι ένας πολύτιμος σύμμαχος στην αναγνώριση των ασθενών με κακοήθεια που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου προκειμένου να λάβουν προφυλακτική θεραπεία. Η κακοήθεια από μόνη της, αλλά και η θεραπεία της, αυξάνουν τον κίνδυνο για θρόμβωση κατά $6^{1/2}$ φορές. Η DVT αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του μεταστατικού καρκίνου. Συγκεκριμένα στον καρκίνο του προστάτη, η αυξημένη επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου σχετίζεται τόσο με τη νόσο όσο και με τη θεραπεία ορμονικού αποκλεισμού που χρησιμοποιείται. Και ενώ είναι ξεκάθαρο ότι η προφύλαξη είναι απαραίτητη στους ασθενείς υψηλού κινδύνου που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, για τους περιπατητικούς ασθενείς δεν υπάρχουν ξεκάθαρες οδηγίες. Θα ήταν επομένως εξαιρετικά χρήσιμο, αν υπήρχαν κάποιοι ευαίσθητοι δείκτες οι οποίοι θα κατηγοριοποιούσαν τους ασθενείς σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για θρόμβωση. Η θρομβοελαστογραφία έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην αναγνώριση της υπερπηκτικότητας σε σχέση με τα συμβατικά τεστ και θα μπορούσε ενδεχομένως να συνεισφέρει σε μια τέτοια ταξινόμηση (56).

Έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με νεοπλασία προεγχειρητικά και παρά το γεγονός ότι χρειάζεται περισσότερη έρευνα, φαίνεται να μπορεί να κατευθύνει τη θεραπεία. Συγκεκριμένα στις ηπατεκτομές, ενώ οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης είναι δηλωτικές υποπηκτικότητας η θρομβοελαστογραφία δείχνει φυσιολογική λειτουργία του αιμοστατικού μηχανισμού, ενώ παρατηρείται υποπηκτικότητα στα χειρουργεία για καρκίνο του παγκρέατος η οποία όμως είναι παροδική. Η ασυμφωνία ανάμεσα στη θρομβοελαστογραφία και στις συμβατικές εξετάσεις μεγαλώνει ανάλογα με την πολυπλοκότητα του χειρουργείου. Επομένως είναι σημαντικό να υπάρχει μια αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της αιμόστασης που θα κατευθύνει τόσο τη θεραπεία, όσο και τις μεταγγίσεις (57).

Αξίζει τέλος να γίνει αναφορά στις αιματολογικές κακοήθειες αλλά και στις περιπτώσεις μεταμόσχευσης μυελού των οστών και μυελικής ανεπάρκειας. Οι αιματολογικοί ασθενείς, καταναλώνουν το 67% των ασκών αιμοπεταλίων λόγω θρομβοπενίας, ενώ μόνο τα περιστατικά με αιματολογικές κακοήθειες το 27%. Από αυτό το ποσοστό, το 65% των αιμοπεταλίων χορηγούνται προφυλακτικά ή προεγχειρητικά πάλι για προφυλακτικούς λόγους και όχι θεραπευτικά για αντιμετώπιση αιμορραγίας. Συνεπώς θα υπήρχε μεγάλο οικονομικό όφελος αφενός, αλλά και μείωση του κινδύνου που ελλοχεύουν οι μεταγγίσεις αφετέρου, αν υπήρχε μια μέθοδος που θα μπορούσε να μειώσει αυτό το ποσοστό. Επιπλέον οι αιμοδοσίες θα είχαν πολύ μικρότερες ανάγκες σε αιμοπετάλια. Η θρομβοελαστογραφία φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που έχουν θρομβοπενία λόγω χημειοθεραπείας, και μπορεί να αναγνωρίσει τους θρομβοπενικούς ασθενείς που πραγματικά διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας, με αποτέλεσμα να αποτελεί υποσχόμενη μέθοδο για την κατευθυνόμενη χορήγηση αιμοπεταλίων στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (58,59).

ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ: ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

1. Αναζήτηση δεδομένων

Η αναζήτηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας έγινε στο διαδίκτυο, στους διαδικτυακούς ιστότοπους sciencedirect, pubmed και google. Για την ανεύρεση χρησιμοποιήθηκαν οι εξής όροι: Thromboelastography and neonates, Thromboelastometry and neonates, Thromboelastography and infants, Thromboelastometry and infants. Η αναζήτηση κατέληξε σε 28 άρθρα σχετικά με το θέμα τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω.

2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

2.α. Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα νεογνά αποτελούν μια ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα με πολλές ιδιαιτερότητες. Κατά τη γέννηση οι βιταμίνες Κ εξαρτώμενοι παράγοντες (II, VII, IX, X) και οι παράγοντες του συστήματος επαφής (XI, XII, προκαλλικρεΐνη και κινινογόνα υψηλού μοριακού βάρους) είναι μειωμένοι σχεδόν κατά 50% σε σύγκριση με τους ενήλικες. Παράλληλα όμως και οι ανασταλτές της πήξης βρίσκονται σε χαμηλότερα επίπεδα, ενώ και η ινωδόλυση ανεπαρκεί στα νεογνά με αποτέλεσμα η αιμόστασή τους να βρίσκεται σε μια ιδιαίτερη και εύθραυστη ισορροπία. Από την άλλη, όλα τα νεογέννητα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποια λοίμωξη, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει προωρότητα ή κάποια άλλη επιπλοκή όπως είναι η παρατεταμένη ρήξη υμένων, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η διέλευση μέσω ενός μολυσμένου γεννητικού καναλιού ή τέλος, η νοσηλεία σε μονάδα αυξημένης φροντίδας όπου ελλοχεύει ο κίνδυνος μετάδοσης νοσοκομειακών μικροβίων. Το πάσχον νεογνό έχει να αντιμετωπίσει πολυάριθμα προβλήματα και η διαταραχή της αιμόστασης είναι ένα από τα βασικά, το οποίο μάλιστα αποτελεί απειλή για την επιβίωση του.

Στη φαρέτρα των όπλων τους οι νεογνολόγοι έχουν τις συμβατικές εργαστηριακές εξετάσεις αιμόστασης που περιλαμβάνουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων, το PT, το APTT και το ινωδογόνο, η αξιοπιστία των οποίων όμως απαιτεί σχολαστική προαναλυτική διεργασία, κάτι που στα νεογνά είναι εξαιρετικά δύσκολο και χρονοβόρο. Επιπλέον οι μετρήσεις αξιολογούνται συνήθως συγκρινόμενες με τις τιμές αναφοράς των ενηλίκων, με αποτέλεσμα η ερμηνεία τους πολλές φορές να μην ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα, ενώ δεν παρέχουν πληροφορίες που αφορούν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και την ινωδολυτική διαδικασία.

Η θρομβοελαστογραφία, αντίθετα, αποτελεί μια συσκευή που βρίσκεται δίπλα στο ασθενή και οι μετρήσεις της αντικατοπτρίζουν την *in vivo*

αιμόσταση. Η μέθοδος ξεκινά να αναλύει δεδομένα στο σημείο που τελειώνει η μέτρηση των συμβατικών τεστ, δηλαδή τη στιγμή που σχηματίζεται το πρώτο δίκτυο ινώδους. Η χρήση της θρομβοελαστογραφίας στα νεογνά δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, κυρίως λόγω της έλλειψης τιμών αναφοράς, είτε πρόκειται για υγιή είτε πρόκειται για νεογνά με νόσο. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται μελέτες που στοχεύουν σε αυτό ακριβώς, στη θέσπιση δηλαδή τιμών αναφοράς για τα νεογνά, και γενικότερα στην αξιοποίηση των μεταβολών της αιμόστασης που αναγνωρίζονται με τη θρομβοελαστογραφία σε διάφορες ομάδες νεογνών με νόσο, προκειμένου να υπάρξει η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτή την ευαίσθητη ομάδα ασθενών (60).

2.β. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Μια από τις πρώτες μελέτες που αναφέρονται στη χρήση της θρομβοελαστογραφίας στα νεογνά, έγινε από τους Miller και τους συνεργάτες του το 1997. Η επιστημονική ομάδα πραγματοποίησε μετρήσεις TEG σε 237 παιδιά ηλικίας ως 2 ετών, τα οποία ταξινομήθηκαν σε επιμέρους ηλικιακές ομάδες, προκύπτοντας τελικά πέντε κατηγορίες. Η πρώτη περιλάμβανε νεογνά ως 30 ημερών (37 στον αριθμό), η δεύτερη από 1-3 μηνών, η τρίτη 3-6 μηνών, η τέταρτη 6-12 μηνών και η τελευταία 12-24 μηνών. Όλα τα παιδιά ήταν υγιή και θα υποβάλλονταν σε ελάχιστον επεμβάσεις, δεν έπασχαν από συγγενή καρδιοπάθεια ή άλλη συστηματική νόσο, ούτε λάμβαναν κάποιου είδους φαρμακευτική αγωγή. Η πρώτη ομάδα, αυτή των νεογνών, αποτελούνταν από το μικρότερο αριθμό εξεταζόμενων, λόγω του ότι δεν διενεργούνται σε αυτή την ηλικία συχνά χειρουργεία που δεν είναι επείγοντα. Κανένα από τα νεογνά δεν γεννήθηκε πρόωρα, ούτε είχε λάβει μεταγγίσεις. Παράλληλα 50 υγιείς ενήλικες χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης.

Η αιμοληψία για τη διενέργεια της εξέτασης έγινε μετά την εισαγωγή του καθετήρα και τη χορήγηση της γενικής αναισθησίας. Μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K, MA, A60 και α γωνία. Στην ομάδα των νεογνών (I), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις σε σχέση με αυτές των ομάδων IV και V. Αντίθετα, τα παιδιά των ομάδων II και III εμφάνισαν διαφορές με όλα τα υπόλοιπα και ιδιαίτερα αυτά της ομάδας II (1-3 μηνών), στα οποία διαπιστώθηκε ένα περισσότερο υπερπηκτικό προφίλ. Σε σύγκριση με τους ενήλικες, όλα τα βρέφη κάτω τους έτους (ομάδες I-IV) διέφεραν σχεδόν σε όλες τις μεταβλητές της θρομβοελαστογραφίας, εμφανίζοντας ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου καθώς και αυξημένη συνοχή αυτού. Τα παιδιά άνω του έτους εμφάνιζαν μετρήσεις περισσότερο κοντά σε αυτές των ενηλίκων αλλά και πάλι όχι όμοιες. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ινωδόλυση ανάμεσα στις ομάδες (πίνακας 1).

Group	R (min)	K (min)	a angle (°)	MA (mm)	A-60 (mm)
I (< 30 days)	12.8±3.7†	8.3±2.5†	35.5±10.1†	58.6±7.3†	52.9±7.8†
II (1-3 mon)	13.0±3.3†	6.2±1.5*†	45.8±7.4*†	65.4±5.2*†	58.8±6.1*†
III (3-6 mon)	12.0±4.0†	6.6±1.8*†	42.6±8.9*†	61.3±6.6†	55.0±6.6†
IV (6-12 mon)	13.5±3.1†	7.9±1.7†	36.9±6.7†	58.6±4.9†	52.1±5.6†
V (12-24 mon)	14.0±3.4	8.5±1.9	35.3±7.6†	58.3±4.5†	51.6±5.3†
Adults	16.1±3.3	9.2±2.4	30.1±6.7	51.6±5.8	46.6±6.7†

Πίνακας 1: Μετρήσεις θρομβοελαστογραφίας. * $P < 0.04$ έναντι ομάδων I, IV, V. $† P < 0.025$ έναντι ενηλίκων

Συμπερασματικά, στα νεογνά και βρέφη κάτω των 6 μηνών ο μηχανισμός της αιμόστασης λειτουργεί ικανοποιητικά παρά το γεγονός ότι η δραστηριότητα πολλών παραγόντων της πήξης είναι χαμηλή σε σχέση με των ενηλίκων. Επίσης, με τη βοήθεια της θρομβοελαστογραφίας παρατηρήθηκε τελικά υπερπηκτικότητα στα παιδιά κάτω του έτους, συμπεριλαμβανομένων και των νεογνών, με ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου και αυξημένη συνοχή αυτού (61).

Ο Grant και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν επίσης από νωρίς (1997) τη χρησιμότητα της θρομβοελαστογραφίας στην ανίχνευση των ποιοτικών κυρίως ελλειμμάτων της αιμόστασης. Θέλησαν επομένως, να διερευνήσουν αν η μέθοδος έχει προγνωστική αξία στη διάγνωση της σήψης στα νεογνά, και για το σκοπό αυτό μελέτησαν 43 νεογνά τα οποία εισήχθησαν στη χειρουργική κλινική, καθώς και 60 υγιή νεογνά τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης, και επιπλέον για τον καθορισμό ορίων αναφοράς. Στα νεογνά της ομάδας ελέγχου έγινε κατά την εισαγωγή τους βασικός εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, ουρία, ηλεκτρολύτες, έλεγχος ηπατικής βιοχημείας και θρομβοελαστογραφία. Παράλληλα, κάθε φορά που απαιτούνταν λήψη αίματος για οποιονδήποτε λόγο, καθώς και σε υποψία αρχομένης ή επιβεβαιωμένης σήψης από τον κλινικό ιατρό, λαμβάνονταν επιπρόσθετα δείγματα για τη διενέργεια της θρομβοελαστογραφίας. Τα νεογνά ταξινομήθηκαν τελικά σε τέσσερις υποομάδες ως εξής: υγιή, μη σηπτικά, νεογνά με αρχόμενη σήψη και νεογνά με επιβεβαιωμένη σήψη.

Ως σήψη ορίστηκε η απάντηση του οργανισμού σε πιθανή λοίμωξη, και περιελάμβανε μεταβολές της θερμοκρασίας, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Η σηπτική καταπληξία (shock) αφορούσε νεογνά με επιπρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως υποξία, ολιγουρία ή οξείδωση, ενώ τα νεογνά με σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας είχαν επιπλέον αναπνευστική, ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια ή συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το δυσκολότερο, αλλά και το πιο σημαντικό, ήταν να εντοπιστούν τα νεογνά με αρχόμενη σήψη, και στην ομάδα αυτή εντάχθηκαν τελικά νεογνά τα οποία οι θεράποντες έκριναν ότι πάσχουν, χωρίς όμως να εμφανίζουν κάποια από τα παραπάνω σημεία. Η ομάδα των μη σηπτικών νεογνών αφορούσε νεογνά με

χειρουργική πάθηση, που όμως δεν εμφάνισαν καμία στιγμή κατά τη νοσηλεία τους συμπτώματα ή σημεία σήψης.

Από τα 43 συνεπώς νοσηλευόμενα νεογνά, τα 16 ανήκαν στην ομάδα των μη σηπτικών, τα 12 ήταν σηπτικά, και τα 15 θεωρήθηκαν ότι εμφάνισαν σημεία αρχόμενης σήψης. Μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K και MA σε φλεβικό αίμα, και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά των 60 υγιών νεογνών. Από τα νεογνά της ομάδας εξέτασης, τα 16 μη σηπτικά είχαν φυσιολογικές μετρήσεις στη θρομβοελαστογραφία, ενώ παράλληλα δεν παρουσίασαν κλινικά και εργαστηριακά κανένα σύμπτωμα ή σημείο σήψης. Τα 12 νεογνά που θεωρήθηκε ότι είχαν εγκατεστημένη σήψη με επιβεβαιωμένες καλλιέργειες που ανέδειξαν υπεύθυνο μικροοργανισμό, παρουσίασαν στο σύνολο τους παθολογικά ευρήματα στη θρομβοελαστογραφία. Συγκεκριμένα τα εννέα είχαν ενδείξεις υποπηκτικότητας και τα τρία υπερπηκτικότητας (πίνακας 2).

Patient's condition	Thromboelastogram			Full blood count			Microbiology culture	
	r-time	k-time	ma	coagulability	WBC	PLT	Hb	
Burst abdomen	2	-	5	hypo	13.7	69	13.8	Pseudomonas ^δ
Perforated ileum	7	10	22	hypo	2.0	218	14.0	E. coli ^{α β}
Ceecal perforation	1	2	48	hyper	17.6	252	10.6	Mixed Gr (-) ^α
Colonic atresia	31	-	2	hypo	4.7	248	16.3	Enterococci ^β
High anorectal malform.	-	-	-	hypo	4.5	23	18.0	E. coli ^β
Acute pyelonephritis	10	7	40	hypo	13.9	420	12.9	E. coli ^{β ε}
Acute pyelonephritis	-	-	-	hypo	14.9	15	16.5	E.coli ^{β δ}
Oesophageal atresia	4	12	20	hypo	5.2	98	20.5	Klebsiella ^δ
Oesophageal atresia	3.5	21	10	hypo	13.5	62	8.7	Pseudomonas ^δ
Necrotising enterocol.	10	-	15	hypo	3.5	48	16	E.coli ^β
Ventriculitis	4	1	52	hyper	10.4	580	10.3	Pseudomonas ^ε
Group B streptococcus	1.5	1.5	57	hyper	15.0	219	14.8	Group B strep ^β

Πίνακας 2: Ασθενείς με επιβεβαιωμένη σήψη. ^αΠεριτοναϊκό, ^βΑίμα, ^δΕνδοτραχειακό, ^εΕγκεφαλονωτιαίο. (-) Μη μετρήσιμη τιμή

Από τα 15 νεογνά με αρχόμενη σήψη, τα 14 εμφάνισαν μεταβολές στη θρομβοελαστογραφία και στην πλειοψηφία τους υποπηκτικότητα, με μόνο ένα από τα 14 νεογνά να έχει μετρήσεις συμβατές με υπερπηκτικότητα (πίνακας 3). Τα 10 από τα 15 νεογνά με αρχόμενη σήψη εμφάνισαν θρομβοπενία, και στα 6 από τα 10 οι μεταβολές στη

θρομβοελαστογραφία προηγήθηκαν της θρομβοπενίας. Η αναγνώριση των σημείων σήψης σε πρώιμο στάδιο είναι σημαντική για την επιβίωση του νεογνού, διότι από τη στιγμή που θα εγκατασταθεί η σήψη και η πολυοργανική ανεπάρκεια η θνητότητα είναι μεγάλη. Υπάρχουν βοηθητικές εργαστηριακές εξετάσεις όπως είναι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, οι δείκτες φλεγμονής και οι καλλιέργειες μικροβίων, αλλά δεν έχουν όλες υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Patient's condition	Thromboelastogram (TEG)			Full blood count			Microbiology culture
	r-time	k-time	ma	Coagulability	WBC	PLT Hb	
Gastroschisis	10	15	20	hypo ^d	29.0	15 15.0	Klebsiella,Acin ^{a,b}
Gastroschisis	10	8	38	hypo	12.0	472 22.0	Mixed gram (-) ^a
Gastroschisis	1	2.5	45	hyper	2.5	259 14.0	None
Gastroschisis	5	–	2	hypo ^d	47.0	79 10.1	None
Intest. perf	5.5	6.5	42	hypo	1.3	164 16.4	Gram (-) ^a
Ceecal perf	4	6	42	normal	6.0	185 14.6	Mixed gram (-) ^a
High anorectal Malformation	3	18	26	hypo ^d	3.7	15 10.0	Klebsiella ^b
Jejunal atresia	8	4	42	hypo	14.9	185 16.3	Mixed gram (-) ^b
Jejunal atresia	3	12	20	hypo	11.8	96 17.6	E. coli ^b
Jejunal atresia	1	–	2	hypo	14.6	179 13.6	E.coli ^b
Jejunal atresia	3	–	2	hypo ^d	3.3	10 11	Klebsiella, Pseud ^b
Volvulus	7	7	38	hypo ^d	4.4	57 18.0	E.coli ^b
Volvulus	10	4	44	hypo	15.9	464 11.5	None
Cholangitis	8	10	40	hypo	11.4	173 10/1	E.coli ^b
Diarrhoea, Necrotic bowel	16	12	30	hypo ^d	4.8	95 1214.8	E.coli ^f

Πίνακας 3: Ασθενείς με αρχόμενη σήψη. ^aΠεριτοναϊκό, ^bΑίμα, ^cΚόπρανα, ^dΟι μεταβολές στη θρομβοελαστογραφία προηγήθηκαν των μεταβολών στη γενική αίματος. (-)Μη μετρήσιμη τιμή

Από τα 27 συνολικά νεογνά που θεωρήθηκαν σηπτικά (αρχόμενη ή επιβεβαιωμένη σήψη), τα 22 εμφάνισαν στη θρομβοελαστογραφία υποπηκτικότητα, τα 4 υπερπηκτικότητα, ενώ υπήρχε και ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα που θεωρήθηκε ψευδώς αρνητικό (διάτρηση τυφλού). Η παρατήρηση της ύπαρξης τόσο υποπηκτικότητας όσο και υπερπηκτικότητας, αποδίδεται στο γεγονός ότι η ΔΕΠ είναι μια δυναμική

κατάσταση η οποία μεταβάλλεται ταχέως από τον ένα πόλο της αιμόστασης στον άλλο, και συνεπώς το αποτέλεσμα της θρομβοελαστογραφίας εξαρτάται από τη χρονική στιγμή της μέτρησης (αιμοληψίας). Στην περίπτωση τόσο της πρώιμης όσο και της επιβεβαιωμένης σήψης, το παθολογικό αποτέλεσμα στη θρομβοελαστογραφία φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, η μεταβολή στις μετρήσεις μπορεί να προϋδεάσει τον κλινικό ιατρό για περισσότερο επιθετική θεραπεία, η οποία ενδεχομένως να μεταβάλει την πρόγνωση (62).

Πέρασαν αρκετά χρόνια μέχρι ο Kettner και η ομάδα του το 2004 να ασχοληθούν ξανά με τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας για την εκτίμηση της αιμόστασης σε υγιή πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, σε μια μελέτη που έλαβε χώρα από τον 06/1999 ως τον 07/2000. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ασφυξία, η πιθανότητα σήψης, η ΔΕΠ, η ανάγκη μηχανικού αερισμού, η οξεία αιμορραγία, η ύπαρξη γνωστής διαταραχής της αιμόστασης, οι πρόσφατες χειρουργικές παρεμβάσεις καθώς και οι μεταγγίσεις. Όλα τα νεογνά έλαβαν βιταμίνη Κ τις τρεις πρώτες ημέρες της ζωής και επιπλέον όλα τα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο των 1.300 γραμμαρίων έλαβαν ερυθροποιητίνη. Από τα 217 νεογνά που είχε αρχικά σχεδιαστεί να συμμετάσχουν στη μελέτη, μόνο τα 40 τελικά συμπεριλήφθηκαν ως αποτέλεσμα των αυστηρών κριτηρίων αποκλεισμού, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση στην αιμόσταση άλλων παραγόντων.

Οι μετρήσεις έλαβαν χώρα μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη του αίματος, χρησιμοποιήθηκαν τα κιτρικά ως αντιπηκτικό και η θρομβοελαστογραφία έγινε με προσθήκη ηπαρινάσης. Τα νεογνά ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με την ηλικία, και συγκεκριμένα η μια αποτελούνταν από τα πολύ πρόωρα νεογνά (27-31η εβδομάδα κύησης, ηλικία < 48h), η δεύτερη από τα νεογνά με μέτρια προωρότητα (32-36η εβδομάδα κύησης, ηλικία < 48h), η τρίτη από τα τελειόμηνα (36-40η εβδομάδα κύησης, ηλικία < 48h) και η τελευταία από τα πρώην πρόωρα (former preterm) με διορθωμένη ηλικία κύησης 39-40 εβδομάδες και 31-90 ημέρες μετά τον τοκετό (πίνακας 4). Τέλος ως ομάδα σύγκρισης χρησιμοποιήθηκαν 14 υγιείς ενήλικες.

Variable	Severly preterm	Moderately preterm	Term	Former preterm
Gestational age (wk)	29.2±1.5	33.8±1.1	38.9±1.2	28±2.2
Postnatal age (d)	1.2±0.4	1.2±0.4	1±0	57.9±15.1
Body weight (g)	1299±288	2001±523	2936±658	1806±383

Πίνακας 4: Ταξινόμηση, Μέσος όρος δεδομένων=±SD

Σε σύγκριση με τους ενήλικες όλα τα νεογνά, με εξαίρεση αυτά με τη μέτρια προωρότητα, παρουσίασαν βράχυνση του r . Το γεγονός ότι το MA των νεογνών, ακόμη και από τις πρώτες ημέρες της ζωής τους, ήταν συγκρίσιμο με αυτό των ενηλίκων παρά τη μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, πιθανόν να οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα του vWf. Στην ομάδα με τα τέως πρόωρα νεογνά όλοι οι δείκτες, με εξαίρεση το MA και το L60, είναι δηλωτικοί ενίσχυσης της πήξης, κάτι που πιθανόν αποδίδεται στο ενδεχόμενο της αυξημένης ικανότητας παραγωγής θρομβίνης σε νεογνά με συνυπάρχουσες ασθένειες στο πρόσφατο παρελθόν λόγω της προωρότητας, καθώς και στην αυξημένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων λόγω της χορήγησης ερυθροποιητίνης (Πίνακας 5).

Variable	Severly preterm	Moderately Preterm	Term	Former preterm	Healthy adults
n	13	9	7	11	14
Reaction time (mm)	7.6±2*	9.9±3	9±3.3*	7.7±2.9*	13±3.2†
Coagulation time (mm)	4.4±1.6	6.7±3.7†	7.2±3.4†	2.8±1.7*	6.9±2.8†
Maximum amplitude(mm)	54.7±9.2†	51.9±5.3†	54.5±9	65.4±12.4	56.9±6
a Angle (°)	65.2±8.1*	56.9±11.7†	53.6±12.1†	71.2±6.9*	51±10†
Ly60 (%)	3.3±1.7	2.8±2.2	1.7±2	2.2±1.5	2.2±1.5
Elastic Modulus(dyn/cm ²)	6522±2636†	5517±1170†	6298±1863†	10791±4298	6800±1564†
Fibrinogen (mg/dL)	214±86	219±35	277±68	284±88	261±31
PLT (1000/mL)	251±47	298±52	309±146	351±137	221±24
Hematocrit (%)	45.5±6.5†	49.5±8.1†	51.7±8.5*†	35.1±7.8	42.2±5.1
Prothrombin time (%)	54±15*†	63±9*†	63±12†	85±24	97±11

Πίνακας 5: Δείκτες αιμόστασης και αιματοκρίτης σε 40 υπό μελέτη νεογνά και σε μια ομάδα υγιών ενηλίκων. Μέσος όρος δεδομένων \pm SD, * $P < 0.05$ σε σύγκριση με ενήλικες, † $P < 0.05$ σε σύγκριση με πρώην πρόωρα νεογνά

Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι τόσο τα πρόωρα όσο και τα τελειόμηνα νεογνά χωρίς σοβαρές παθολογίες, δεν παρουσιάζουν ελλείμματα στην αιμόστασή τους. Τέλος, αναγνωρίζεται η αδυναμία συμμετοχής πρόωρων μικρότερων της 27ης εβδομάδας, διότι σε αυτή την περίπτωση οι συννοσηρότητες είναι συνήθως πολλές και επηρεάζουν το αποτέλεσμα της θρομβοελαστογραφίας (63).

Ο Haizinger και οι συνεργάτες του το 2006, θέλησαν να προσεγγίσουν με τη βοήθεια της θρομβοελαστομετρίας την αιμόσταση νεογνών και βρεφών μικρότερων του έτους που έπασχαν από συγγενή καρδιοπάθεια, και να συγκρίνουν τα αποτελέσματα με αντίστοιχα υγιών παιδιών. Για το σκοπό αυτό, μελέτησαν 59 νεογνά και βρέφη συνολικά, τα οποία ταξινόμησαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη (Gr I) να αποτελείται από 24 υγιή παιδιά (ASA-I) τα οποία επρόκειτο να υποβληθούν σε ελάσσονες επεμβάσεις, και τη δεύτερη ομάδα (GrII) να αποτελείται από 35 ασθενείς (ASA III-IV) στους οποίους θα λάμβανε χώρα καρδιοχειρουργική επέμβαση με CPB. Η κάθε μια από αυτές, χωρίστηκε σε τέσσερις υποομάδες ανάλογα με την ηλικία, και συγκεκριμένα 0-1 μηνών, 1-3

μηνών, 3-6 μηνών και 6-12 μηνών. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η μετάγγιση κατά τον τελευταίο μήνα πριν την επέμβαση, καθώς και η χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση, με εξαίρεση τα νεογνά 0-1 μηνών, στα οποία είχε γίνει έγχυση προσταγλανδίνης PGE1.

Οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν αφορούσαν τις παραμέτρους EXTEG, FIBTEG και HEPTEG, και συγκεκριμένα υπολογίστηκαν οι CT, CFT, MCF και LI60. Επιπλέον, διενεργήθηκαν και οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης. Στην ομάδα GrII παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική παράταση του INTEG-CT σε σχέση με την GrI, καθώς και μείωση του δείκτη EXTEG-MCF αλλά και του MCE, και οι μεταβολές αυτές αφορούν την μικρότερη ηλικιακή ομάδα 0-1 μηνών. Από τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, 6 νεογνά ανήκαν στο GrI και 17 νεογνά στο GrII. Τα περισσότερα είχαν λάβει προσταγλανδίνη (13 από τα 17) και πιθανόν το γεγονός αυτό να επηρέασε τις μετρήσεις. Τα νεογνά που δεν έλαβαν προσταγλανδίνη ήταν λίγα, και αυτός ήταν ο λόγος που δεν κατέστη εφικτή η στατιστική ανάλυση και σύγκριση τους. Μείωση παρατηρήθηκε και στους δείκτες FIBTEG-MCF και MCE, στην GrII συγκριτικά με την GrI που αφορούσε κυρίως τις μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Οι δείκτες ινωδόλυσης και στις τρεις παραμέτρους ήταν περισσότερο επηρεασμένοι στην GrII, αν και ενδείξεις αυξημένης ινωδόλυσης εντοπίστηκαν και στην πρώτη ομάδα. Όλοι οι ασθενείς της ομάδας II έλαβαν μεταγγίσεις και συμπυκνωμένους παράγοντες, ενώ από τη πρώτη ομάδα μόνο ένας ασθενής ο οποίος υποβλήθηκε σε κρανιοσυνοστέωση έλαβε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και συμπυκνωμένα ερυθρά. Οι ερευνητές προχώρησαν και σε σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων της θρομβοελαστομετρίας και των συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης, αλλά οι όποιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν ήταν ασθενείς.

Εν κατακλείδι, οι μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας στα υγιή παιδιά κάτω του έτους, είναι δηλωτικές ενός ώριμου αιμοστατικού μηχανισμού, παρά το ότι οι συμβατικές εξετάσεις δηλώνουν το αντίθετο, και συγκρίσιμες με τις τιμές αναφοράς των ενηλίκων που παρέχονται από τον κατασκευαστή. Ακόμη όμως και στα παιδιά με σοβαρή συγγενή καρδιοπάθεια φαίνεται ότι η αιμόσταση μπορεί να ισορροπεί ικανοποιητικά. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι τα υγιή παιδιά 1-3 μηνών έχουν ένα περισσότερο υπερπηκτικό προφίλ σε σχέση με τα πάσχοντα συνομήλικα τους στο GrII, στα οποία αυτή η υπερπηκτικότητα καθυστερεί να εμφανιστεί και παρατηρείται στην ηλικία των 3-6 μηνών. Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε διαφορά των συσχετίσεων ανάμεσα στη θρομβοελαστομετρία και τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης στις δύο ομάδες. Αυτό πιθανόν σημαίνει ότι οι μεταβολές στις μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας δεν επηρεάζονται από

ανεπάρκεια μεμονωμένων παραγόντων, ούτε μπορεί να συσχετιστούν με μεμονωμένες εξετάσεις αιμόστασης. Εξαίρεση αποτελεί η σοβαρή ανεπάρκεια κάτω του 1% των II, VII, X ή XII, αλλά στη συγκεκριμένη μελέτη δεν προχώρησαν σε μέτρηση δραστηριότητας των παραγόντων (64).

Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η καρδιοαναπνευστική παράκαμψη (CPB) είναι σχεδόν πάντα απαραίτητη, και ειδικά στους παιδιατρικούς ασθενείς συνδυάζεται συχνά με την τεχνική της βαθιάς υποθερμίας με ολική κυκλοφορική παύση (DHCA). Ενεργοποιείται, επομένως, ο μηχανισμός της πήξης και επηρεάζεται η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, λόγω της επαφής του αίματος με τις επιφάνειες του κυκλώματος της CPB, ενώ παράλληλα η υποθερμία αλλά και η στάση του αίματος επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο τις αιμοστατικές διαταραχές. Τα συγκεκριμένα χειρουργεία είναι ακόμη δυσκολότερα στα νεογνά, τα οποία λόγω των φυσιολογικών μεταβολών της ηλικίας έχουν διαφορετικό αιμοστατικό προφίλ. Προκειμένου να αποφευχθούν οι θρομβωτικές επιπλοκές από την εναπόθεση ινώδους και αιμοπεταλίων στο κύκλωμα της CPB, χορηγούνται αντιπηκτικά και κυρίως ηπαρίνη, η οποία μετά το πέρας του CPB εξουδετερώνεται με πρωταμίνη. Σκεπτόμενος κανείς τα παραπάνω, αντιλαμβάνεται ότι τις περισσότερες φορές που προκύπτει μια αιμορραγία σε αυτά τα χειρουργεία είναι πολύ δύσκολο να καθοριστεί η πολυπαραγοντική αιτία της, και για αυτό σχεδόν πάντα η αντιμετώπιση της είναι εμπειρική.

Ο Straub και οι συνεργάτες του το 2008 θέλησαν να αξιολογήσουν τη κλινική χρησιμότητα της θρομβοελαστομετρίας, καθώς και άλλων μεθόδων εκτίμησης της αιμόστασης, σε νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια, τα οποία επρόκειτο να χειρουργηθούν με CPB και DHCA. Στη μελέτη εντάχθηκαν 10 νεογνά από 20 ως 271 ημερών, στα οποία έγινε μια αιμοληψία αναφοράς (baseline), μια λήψη κατά τη διάρκεια του CPB και υπό ηπαρίνη, μια αιμοληψία πριν τη DHCA, και τέλος μια λήψη αμέσως μετά τη DHCA. Τα αποτελέσματα της θρομβοελαστομετρίας συγκρίθηκαν με τιμές αναφοράς ενηλίκων που παρέχονται στη βιβλιογραφία όσον αφορά το CT και A10 στα tests inTEM, exTEM και fibTEM, αλλά και με τιμές αναφοράς ασθενών με CHD, από τη μελέτη των Haizinger et al, όσον αφορά τον CT στο inTEM και hepTEM.

Τα συγκεκριμένα χειρουργεία εμφανίζουν σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας καθώς η αποκατάσταση της αιμόστασης μετά το CPB στα παιδιά είναι πολύπλοκη. Η θρομβοελαστομετρία ανέδειξε δυσλειτουργία της πλασματικής αιμόστασης (παράταση CT πριν και μετά το CPB) και φάνηκε να είναι αποτελεσματική, αποκαλύπτοντας την αιτία της διαταραχής, και συνάμα γρήγορη, αφού μέσα σε 15 λεπτά οδήγησε στη χορήγηση του κατάλληλου παραγώγου (δεν είναι σε θέση βέβαια να

υποδείξει τις ποσοτικές ανάγκες της μετάγγισης). Αντίθετα, η υποθερμία δε φαίνεται να επέδρασε σημαντικά στην πλασματική αιμόσταση, ενώ η μείωση του δείκτη A10-exTEM αμέσως μετά την υποθερμία αποκαλύπτει την επίδραση της χαμηλής θερμοκρασίας στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της θρομβοελαστομετρίας της συγκεκριμένης μελέτης είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα της προηγούμενης (Haizinger et al) και δεν διαφέρουν σημαντικά από των ενηλίκων. Παράλληλα, η μέθοδος φαίνεται να έχει κλινική χρησιμότητα στον υπό εξέταση πληθυσμό, αφού μπορεί επαρκώς και με ταχύτητα να υποστηρίζει τις ανάγκες του χωρίς να είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη εκτέλεση άλλης μεθόδου εκτίμησης της αιμόστασης (65).

Το ίδιο έτος, έρχεται μια μελέτη από τους Edwards και συνεργάτες, που αφορά σε υγιή νεογνά και αποσκοπεί αφενός στον καθορισμό τιμών αναφοράς για τη θρομβοελαστογραφία και αφετέρου στη σύγκριση των αποτελεσμάτων της μεθόδου με άλλες μεθόδους αιμόστασης. Για το σκοπό αυτό, συλλέχθηκε αίμα από τον ομφάλιο λώρο 59 γυναικών που είχαν συμπληρώσει την 34η εβδομάδα της κύησης, με τις 15 να έχουν γεννήσει φυσιολογικά, ενώ οι υπόλοιπες 44 με καισαρική τομή. Προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το αίμα προέρχεται από το νεογνό, έγινε μέτρηση της αιμοσφαιρίνης F. Στη συνέχεια ακολούθησε μέτρηση των παραμέτρων R, K, α γωνία, MA, LI30, και επιπλέον των υπολογιστικών G (shear elastic modulus strength) και CI (coagulation index), με τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας χωρίς την προσθήκη καολίνης. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τιμές αναφοράς για παιδιά και ενήλικες που παρέχονται από το εργαστήριο του παιδιατρικού νοσοκομείου του Τέξας.

Παρατηρήθηκε ότι το R ήταν βραχύτερο στα νεογνά σε σύγκριση με μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες ($p < 0.001$), και παράλληλα η α γωνία και το CI ήταν υψηλότερα ($p < 0,001$). Το G ήταν επίσης αυξημένο σε σχέση με τα παιδιά, αλλά χαμηλότερο σε σχέση με τους ενήλικες ($p < 0,001$), ενώ το MA των νεογνών ήταν ελάχιστα υψηλότερο από αυτό των μεγαλύτερων παιδιών. Επιπλέον επιχειρήθηκε να γίνει σύγκριση με τις υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις αιμόστασης. Έτσι παρατηρείται η αντίθεση ανάμεσα στο PT και APTT, τα οποία είναι παρατεταμένα στα νεογνά ($p < 0,001$), δηλωτικά αιμορραγικής διάθεσης, με τη θρομβοελαστογραφία όπου το R είναι βραχύτερο, δηλωτικό υπερπηκτικότητας. Αυτή η αναντιστοιχία αντικατοπτρίζει την ιδιαιτερότητα της αιμόστασης των νεογνών που χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών, ενώ τα επίπεδα των XIII του VIII και του Willebrand δεν διαφέρουν από των ενηλίκων. Επίσης, η μείωση των παραγόντων II, VII, IX, X και XI οδηγούν σε παράταση των συμβατικών εργαστηριακών εξετάσεων (συμβατή με αιμορραγική

διάθεση), που όμως αντισταθμίζεται προφανώς από τις προπηκτικές ιδιότητες των αιμοπεταλίων, καθώς και από τη συνεισφορά των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων στο σχηματισμό του θρόμβου, κάτι που δεν μπορεί να ανιχνευθεί με το συμβατικό έλεγχο.

Επιπλέον, οι συμβατικές μετρήσεις γίνονται σε πλάσμα και έτσι δεν αντανακλούν τη συμμετοχή των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων και κυρίως των αιμοπεταλίων στο σχηματισμό του θρόμβου. Συνεπώς, η θρομβοελαστογραφία, η οποία παρέχει πιο ολοκληρωμένη εικόνα της αιμόστασης γιατί συνυπολογίζει τους παραπάνω παράγοντες, φαίνεται να δείχνει υπερπηκτικότητα, σε αντίθεση με την 'πλασματική' αιμορραγική διάθεση που εξάγεται με την αξιολόγηση του PT και APTT μεμονωμένα. Συμπερασματικά στη συγκεκριμένη μελέτη κατέληξαν ότι τα νεογνά με βάση τις μετρήσεις της θρομβοελαστογραφίας, έχουν ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου, καθώς και αύξηση του μεγέθους και της συνοχής του, αλλά και αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά (66).

Το ίδιο έτος, ο Cvirn και οι συνεργάτες του επίσης θέλησαν να συγκρίνουν τη δύναμη του θρόμβου ανάμεσα σε ενήλικες και νεογνά. Για το σκοπό αυτό συνέλεξαν αίμα από την ομφαλική φλέβα είκοσι τελειόμηνων νεογνών (38^η-42^η εβδομάδα κύησης) αμέσως μετά τη γέννησή τους, και είκοσι ενηλίκων αντίστοιχα. Όλα τα νεογνά γεννήθηκαν φυσιολογικά, και η κάθε αιμοληψία χωρίστηκε σε τρεις επιμέρους ποσότητες (aliquots), η μια για να χρησιμοποιηθεί για τη θρομβοελαστομετρία, ενώ οι άλλες δύο φυγοκεντρήθηκαν κατάλληλα, ώστε να προκύψει πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια (PPP) και πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP). Χρησιμοποιήθηκαν ενεργοποιητές της εξωγενούς οδού (EXTEM), και κυτοχαλαζίνη-D, προκειμένου να απενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια (FIBTEM) και μετρήθηκαν οι CT, CFT, MCF και η α γωνία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν παρόμοιος ανάμεσα στους ενήλικες και τα νεογνά, ενώ στο PRP που σχηματίστηκε, επίσης οι αριθμοί των αιμοπεταλίων ήταν συγκρίσιμοι. Στο PPP των νεογνών τόσο οι προπηκτικοί όσο και οι αντιπηκτικοί παράγοντες ήταν εντός φυσιολογικών, ενώ και το ινωδογόνο στο PPP των ενηλίκων και των νεογνών ήταν παρόμοιο.

Στο EXTEM, όσον αφορά τα δείγματα ολικού αίματος, ο δείκτης ο οποίος εκφράζει την ισχύ του θρόμβου (MCF), ήταν μειωμένος στο αίμα ομφάλιου λώρου ($p < 0,001$) σε σύγκριση με το ολικό αίμα των ενηλίκων. Στο FIBTEM, που ουσιαστικά αξιολογείται η συμμετοχή του ινώδους στη συνοχή του θρόμβου μιας και τα αιμοπετάλια έχουν απενεργοποιηθεί, βρέθηκε επίσης μειωμένος, τόσο στα νεογνά όσο και στους ενήλικες, ενώ η μεταξύ τους σύγκριση ανέδειξε χαμηλότερη τιμή του δείκτη στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες ($p < 0,001$). Οι

υπόλοιποι δείκτες δεν παρουσίασαν διαφορά τόσο στο EXTEM όσο και στο FIBTEM, με μια πιθανή εξαίρεση που αφορά την α γωνία στο FIBTEM, η οποία ήταν χαμηλότερη στο αίμα του ομφάλιου λώρου (πίνακας 6).

	EXTEM		FIBTEM	
	Cord WB	Adult WB	Cord WB	Adult WB
MCF (mm)	55.3±3.8	59.3±3.6***	11.6±2.3	15.2±3.3***
CT (s)	54.8±8.1	52.2±11.1	53.9±6.5	48.8±9.2
CFT (s)	98.4±13.2	95.7±17.7	> 1200	>1200
a (degrees)	70.9±2.1	71.2±3.8	39.0±12.8	55.5±12.3*

Πίνακας 6: TEM παράμετροι σε αίμα ομφάλιου λώρου (n=20) σε σύγκριση με ενηλίκων (n=20), Δείγματα ολικού αίματος. Μέσος όρος δεδομένων ±SD, *P < 0.05, ***P < 0,001

Παρομοίως, το MCF ήταν χαμηλότερο και στα PRP δείγματα των νεογνών σε σχέση με τα αντίστοιχα των ενηλίκων τόσο στο EXTEM (p= 0,006), όσο και στο FIBTEM (p=0,002). Αντίθετα, ο δείκτης δεν παρουσίασε διαφορές ανάμεσα στα δείγματα PPP και PRP των νεογνών, αλλά ούτε και στα αντίστοιχα των ενηλίκων στο FIBTEM, ενδεικτικό του ότι η επίδραση των αιμοπεταλίων είχε εξ'ολοκλήρου αποκλεισθεί από την κυτοχλαζίνη-D. Ο CT ήταν παρόμοιος στο PRP ενηλίκων και νεογνών τόσο στο EXTEM όσο και στο FIBTEM. Το ίδιο ισχύει και για τον CFT-EXTEM που μετρήθηκε στο PRP ενηλίκων και νεογνών. Αντίθετα στο FIBTEM, ο CFT στα δείγματα PRP των νεογνών ήταν υψηλότερος σε σχέση με των ενηλίκων (πίνακας7).

	EXTEM		FIBTEM	
	Cord PRP	Adult PRP	Cord PRP	Adult PRP
MCF (mm)	63.0±3.8	67.0±3.9**	23.0±3.1	27.3±3.9**
CT (s)	35.8±5.7	37.5±6.2	34.7±5.8	34.5±3.9
CFT (s)	55.9±9.1	48.8±10.8	248.0±143.5	81.5±39.8***
a (degrees)	80.3±1.7	81.6±1.7	79.9±2.2	81.6±2.0

Πίνακας 7: TEM παράμετροι σε αίμα ομφάλιου λώρου (n=20) σε σύγκριση με ενηλίκων (n=20), δείγματα PRP, μέσος όρος δεδομένων ±SD, **P <0.01, ***P < 0.001

Οι συγκεκριμένοι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η μειωμένη συνοχή του θρόμβου που διαπιστώθηκε στα νεογνά, η οποία εκφράζεται μέσω του δείκτη MCF, δεν οφείλεται στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων (η οποία θεωρείται μειωμένη). Επομένως, αφού η συνεισφορά των αιμοπεταλίων στη συνοχή του θρόμβου είναι παρόμοια με των ενηλίκων, τότε η μείωση προφανώς αποδίδεται στη διαδικασία πολυμερισμού του

ινώδους, η οποία φαίνεται να είναι περισσότερο αργή στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες (67).

Μια σημαντική μελέτη έρχεται το 2010 από τον Oswald και συνεργάτες, επίσης με σκοπό τον καθορισμό μετρήσεων αναφοράς για τη θρομβοελαστομετρία σε παιδιά, και τον εντοπισμό των πιθανών μεταβολών στις μετρήσεις ανάλογα με την ηλικία τους. Πρόκειται για μια μεγάλη μελέτη που διενεργήθηκε με τη συνεργασία δύο νοσοκομείων και περιλαμβάνει 407 παιδιά (ASA I-II) ηλικίας από 0 ως 16 ετών, τα οποία επρόκειτο να υποβληθούν σε ελάχιστον επεμβάσεις και ταξινομήθηκαν σε έξι ηλικιακές ομάδες ως εξής: 0-3 μηνών, 4-12 μηνών, 13-24 μηνών, καθώς και 2-5 ετών, 6-10 ετών και 11-16 ετών. Η κάθε ομάδα έπρεπε να απαρτίζεται από τουλάχιστον 50 παιδιά προκειμένου να καθοριστούν όρια αναφοράς. Ως κριτήρια αποκλεισμού θεωρήθηκαν η προωρότητα, η ύπαρξη αιματολογικής πάθησης, το επείγον χειρουργείο, η διαταραχή της αιμόστασης λόγω ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας, η καρδιολογική πάθηση, η ανεπάρκεια μυελού των οστών, η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση και τέλος τεχνικά προβλήματα που αφορούσαν τη συλλογή αίματος. Ως αποτέλεσμα, αποκλείστηκαν 48 παιδιά, μειώνοντας το συνολικό αριθμό σε 359. Τα τεστ που πραγματοποιήθηκαν στο σύνολο των παιδιών ήταν το EXTEM, INTEM και FIBTEM, ενώ σε 196 παιδιά με ένδειξη αυξημένης ινωδύλωσης έγινε επιπλέον και το APTEM. Μετρήθηκαν οι παράμετροι CT, CFT, α γωνία, A10, MCF και CLI60, δέκα λεπτά μετά την αιμοληψία, ενώ επιπλέον μετρήθηκαν ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο παράγοντας XIII και το ινωδογόνο, λόγω της συμμετοχής τους στη σταθερότητα του θρόμβου.

Όσον αφορά το INTEM, διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Το CT ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με των ενηλίκων και συγκεκριμένα η μεγαλύτερη αύξηση αφορούσε την ομάδα νεογνών και βρεφών από 0-3 μηνών ($p=0,001$). Στην ίδια ηλικιακή ομάδα παρατηρήθηκε σημαντική βράχυνση του CFT ($p< 0,001$) ενώ η α γωνία ($p< 0,001$) και ο MCF ($p< 0,001$) ήταν υψηλότερα σε σχέση με τα βρέφη που ήταν μεγαλύτερα από 3 μηνών. Τέλος το A10 εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση ($p<0,001$, correlation coefficient 0,95) με το MCF (γράφημα 1).

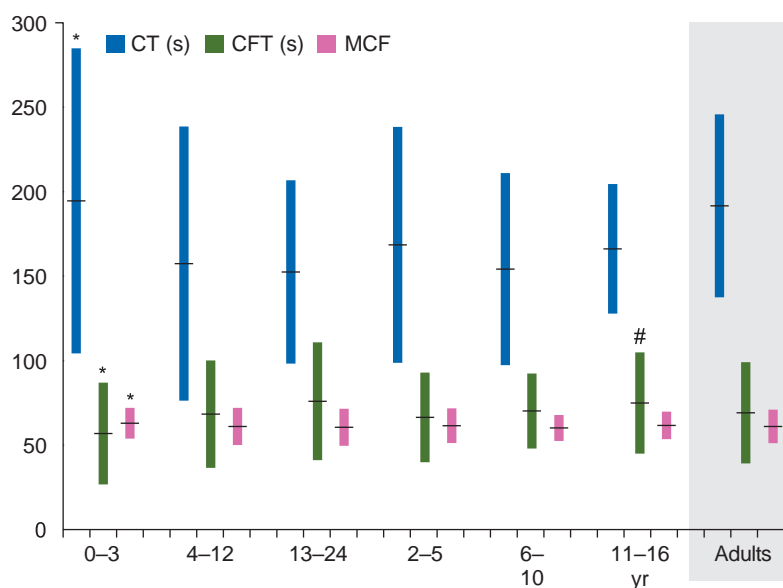


Fig 2 ROTEM® InTEM reference ranges and median of all age groups and adults showing maturation of CT, CFT, and MCF. *P < 0.005 vs children > 3 months, #P < 0.005 vs children < 11 yr.

Γράφημα 1: Μετρήσεις INTEM όλων των ηλικιακών ομάδων και ενηλίκων

Στο EXTEM οι δείκτες CT, CFT και α γωνία ήταν διαφορετικοί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ αντίθετα ο MCF και ο CLI60 ήταν παρόμοιοι. Συγκεκριμένα, στην ομάδα ενδιαφέροντος (0-3 μηνών) ο CT ήταν βραχύτερος, όπως και ο CFT, ενώ η α γωνία και το MCF είχαν τη μεγαλύτερη τιμή σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά ($p < 0,001$). Επίσης, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση του A10 με τον MCF. Όσον αφορά την ινωδόλυση, στο 1/3 των εξεταζόμενων διαπιστώθηκε $CLI60 < 85\%$, και σε 27 παιδιά ήταν ακόμη και $< 80\%$, ενώ ο παράγοντας XIII ήταν στα φυσιολογικά όρια. Στα 27 παιδιά με ενδείξεις υπερινωδόλυσης διενεργήθηκε το APTEM, το οποίο έδειξε βελτίωση της ινωδόλυσης στα 12 από τα 27 παιδιά.

Σε σύγκριση με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στο PT και στις μετρήσεις του EXTEM, ενώ και η συσχέτιση του APTT με το INTEM ήταν ασθενής. Αντίθετα ο παράγοντας XIII καθώς και η συγκέντρωση του ινωδογόνου παρουσίασαν σχετικά μεγαλύτερη συσχέτιση με τον MCF. Στην ηλικιακή ομάδα ενδιαφέροντος παρατηρήθηκαν τα χαμηλότερα επίπεδα αντιθρομβίνης, και παράλληλα αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, χωρίς να διαπιστώνεται συσχέτισή τους με το CT. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων όμως φαίνεται να συσχετίζεται με το CFT και το MCF.

Οι ερευνητές καταλήγουν ότι το πιο αξιοσημείωτο εύρημα αφορά τα νεογνά και βρέφη 0-3 μηνών, όπου η παράταση των συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης όχι μόνο δε συνοδεύεται από αιμορραγική διάθεση στη θρομβοελαστομετρία, αλλά αντίθετα διαπιστώνεται αυξημένη πηκτικότητα και μεγαλύτερη σταθερότητα του θρόμβου. Εντύπωση προκαλεί το ότι στις μετρήσεις του INTEM στην ίδια ηλικιακή ομάδα, παρατηρήθηκε παράταση του CT, ενώ δεν διαπιστώνεται το ίδιο και στο EXTEM. Προσπαθώντας να εξηγήσουν το γεγονός αυτό και λαμβάνοντας υπόψη ότι το CT δεν εμφανίζει συσχέτιση με τον αριθμό των αιμοπεταλίων ή την αντιθρομβίνη, η πιθανότερη εξήγηση είναι ότι οι παράγοντες του συστήματος επαφής (IX και XII) παρουσιάζουν πιο αργή ωρίμανση σε σχέση με τον παράγοντα VII.

Συνοψίζοντας, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη θέσπισε όρια αναφοράς για τις έξι ηλικιακές ομάδες, και υποστηρίζει ότι οι μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας είναι μεταβλητές και εξαρτώνται από την ηλικία στα παιδιά. Επιπλέον ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η συγκέντρωση του ινωδογόνου και η δραστηριότητα του παράγοντα XIII, συσχετίζονται με τη σταθερότητα του θρόμβου. Τέλος, στα βρέφη κάτω των 3 μηνών, παρά το γεγονός ότι η έναρξη της πήξης καθυστερούσε, ο σχηματισμός εν τέλει του θρόμβου λάμβανε χώρα ταχέως και παράλληλα η σταθερότητα του θρόμβου ήταν πολύ καλή, κάτι που πιθανόν να αποδίδεται στον αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων (68).

Ο Strauss και οι συνεργάτες του, επίσης το 2010, χρησιμοποιώντας αίμα από τον ομφάλιο λώρο 47 πρόωρων (<37 εβδομάδα κύησης), και 184 τελειόμηνων νεογνών (≥ 37 εβδομάδα κύησης), πραγματοποίησαν μετρήσεις ROTEM με ενεργοποιητή της εξωγενούς οδού (EXTEM). Η μελέτη διήρκεσε 14 μήνες και αφορούσε υγιή νεογνά. Προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη ευαισθησία στις μετρήσεις, η συγκέντρωση του ιστικού παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε εφαρμόστηκε σε μικρότερη δόση. Ως ομάδες σύγκρισης χρησιμοποιήθηκαν υγιείς ενήλικες που εργάζονταν στο νοσοκομείο καθώς και εθελοντές, και επιπρόσθετα χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αναφοράς υγιών ενηλίκων που υπήρχαν ήδη στη βάση δεδομένων της κλινικής.

Όσον αφορά τα τελειόμηνα νεογνά, το CT και το CFT ήταν βραχύτερα σε σχέση με των ενηλίκων, ενδεικτικό ταχύτερου σχηματισμού του θρόμβου. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στο φύλο, τον τρόπο του τοκετού και το βάρος γέννησης, με τις παραμέτρους CT και CFT. Τέλος δεν εντοπίστηκε καμία αξιοσημείωτη διαφορά στις μετρήσεις της ROTEM, ακόμη και σε νεογνά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή (πέντε μητέρες λάμβαναν ΧΜΒΗ και μια ασπιρίνη), αλλά ούτε και σε καμία άλλη πάθηση της μητέρας. Τα

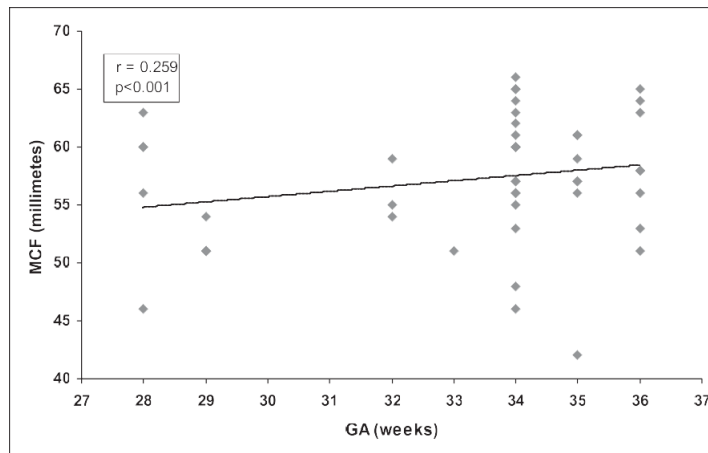
τελειόμηνα νεογνά δεν παρουσίασαν καμία επιπλοκή μέχρι την έξοδο τους από το μαιευτήριο.

Στα πρόωρα νεογνά ο δείκτης CT ήταν βραχύτερος συγκριτικά με των ενηλίκων και των τελειόμηνων νεογνών, ενώ ο CFT αν και ήταν μικρότερος από των ενηλίκων, δεν είχε σημαντικές διαφορές από των τελειόμηνων. Αντίθετα ο MCF ήταν χαμηλότερος στα πρόωρα νεογνά τόσο σε σχέση με τα τελειόμηνα, όσο και σε σύγκριση με τους ενήλικες (πίνακας 8).

ROTEM parameters Median (range) (10-90 percentiles)	Pre-term (n=47)	Full-term (n=184)	Adults (n=19)	P-value PT:FT	P-value FT:ADULT	P-value PT:ADULT
CT	185 (108-357) (129.4-245.6)	194 (98-588) (136-273)	293 (165-487) (199-371)	0.102	≤ 0.001	≤ 0.001
CFT	80 (52-183) (58.8-117.6)	76 (34-208) (59-116)	103 (69-173) (79-167)	0.655	≤ 0.001	0.002
MCF	57 (42-66) (50.4-64.2)	60 (39-71) (54-65.5)	64 (54-68) (60-66)	0.004	0.001	≤ 0.001

Πίνακας 8: Πολλαπλή σύγκριση των παραμέτρων της ROTEM ανάμεσα σε νεογνά και ενήλικες. Οι μετρήσεις αναφέρονται ως μέση τιμή, κατώτερη-ανώτερη (εύρος). (PT=preterm, FT=fullterm)

Αξίζει να σημειωθεί ότι στα πρόωρα νεογνά παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του CT και του MCF με την ηλικία κύησης (γράφημα 2), ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση καμίας παραμέτρου της θρομβοελαστομετρίας με το φύλο ή τον τρόπο του τοκετού. Επίσης, οι χαμηλότερες τιμές του MCF αφορούσαν πρόωρα νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν αγγειακή νόσο και αυτή ήταν η μόνη μητρική πάθηση που εμφάνισε συσχέτιση με μέτρηση της ROTEM. Η ομάδα των πρόωρων νεογνών τέθηκε υπό παρακολούθηση για την εμφάνιση πιθανών επιπλοκών που σχετίζονται με την προωρότητα, και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν κατά μέσο όρο 22 ημέρες μέχρι την έξοδο τους από το μαιευτήριο. Κανένα νεογνό δεν εμφάνισε αιμορραγική διάθεση, παρά το γεγονός ότι τα μισά νεογνά της ομάδας των πρόωρων (53.1%) παρουσίασαν επιπλοκές σχετιζόμενες με την προωρότητα, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση των παθολογιών αυτών με τις μετρήσεις της θρομβοελαστογραφίας.



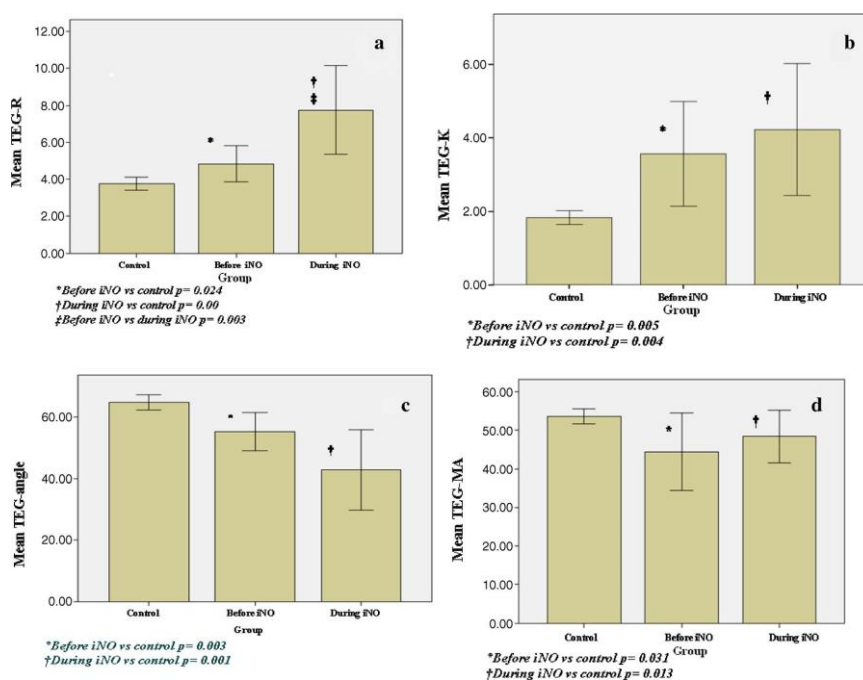
Γράφημα 2: Συσχέτιση ανάμεσα σε GA και MCF. GA= ηλικία κύησης (εβδομάδες), MCF= Μέγιστη συνοχή θρόμβου (mm)

Η συγκεκριμένη μελέτη καθόρισε τιμές αναφοράς σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά με τη χρήση της θρομβοελαστομετρίας και συσχέτισε τις μετρήσεις με πιθανές επιπλοκές της προωρότητας και περιγεννητικές καταστάσεις. Οι ερευνητές κατέληξαν στο σημαντικό συμπέρασμα ότι η ηλικία κύησης και η συνοχή του θρόμβου, που εκφράζεται μέσω του MCF, σχετίζονται στα πρόωρα νεογνά. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και την ανεπάρκεια των βιταμίνω-Κ εξαρτώμενων παραγόντων, καθώς και των παραγόντων του συστήματος επαφής που χαρακτηρίζουν τα νεογέννητα, αλλά και σε άλλες διαταραχές της νεογνικής αιμόστασης (εμβρυική θρομβοπενία, μειωμένη παραγωγή θρομβίνης). Ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα είναι η αντιστρόφως ανάλογη σχέση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στο CT και την προωρότητα. Τα μειονεκτήματα της μελέτης είναι ότι χρησιμοποιήθηκε μόνο ενεργοποιητής της εξωγενούς οδού (EXTEM), και συνεπώς τα αποτελέσματα δεν είναι συγκρίσιμα με άλλες μεθόδους μελέτης της ενδογενούς οδού (INTEM) ή με τη TEG. Επιπλέον τα νεογνά που εμφάνισαν επιπλοκές ήταν λίγα, και συνεπώς η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ των μετρήσεων τους με αυτές των υγιών νεογνών δεν είναι ισχυρή (69).

Η Tanriverdi και οι συνεργάτες της το 2014, ασχολήθηκαν με νεογνά τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με iNO (εισπνεόμενο νιτρικό οξείδιο), λόγω επίμονης πνευμονικής υπέρτασης. Για να υπάρξει συσσώρευση των αιμοπεταλίων είναι απαραίτητο να ενεργοποιηθούν οι υποδοχείς IIb/IIIa. Το iNO μειώνει in vitro την ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών, (πιθανόν και να την αναστρέφει) με αποτέλεσμα η συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων να αναστέλλεται, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί και την αποδιάταξη των αιμοπεταλιακών συσσωρεύσεων. Στα νεογνά αφενός η ενεργοποίηση των συγκεκριμένων γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων είναι μειωμένη και αφετέρου

παρατηρείται μια παροδική (εξαρτώμενη από την ηλικία) επίσης μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Όταν στα παραπάνω προστίθεται και η χορήγηση iNO, αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγικής διάθεσης.

Για το σκοπό αυτό συλλέχθηκε αίμα από 10 τελειόμηνα νεογνά με PPH, τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με iNO, καθώς και από 32 υγιή τελειόμηνα νεογνά, τα οποία συνιστούν την ομάδα σύγκρισης (control). Μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K, MA και α γωνία (γράφημα 3), καθώς και οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης που περιλαμβάνουν το PT, APTT και το ινωδογόνο. Κανένα από τα πάσχοντα νεογνά δεν εμφάνισε σημαντική αιμορραγία.



Γράφημα 3: a TEG-R μετρήσεις. b TEG-K μέτρησεις. c TEG μετρήσεις α-γωνία. d TEG-MA μετρήσεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκε αύξηση στις μετρήσεις του R σε σχέση τόσο με την ομάδα σύγκρισης (control) όσο και με τις μετρήσεις των νεογνών με νόσο πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς εμφάνισαν μικρότερη α γωνία και πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης, ενώ αντίθετα η μέτρηση του MA ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ φάνηκε ότι παρουσίασε μικρή αύξηση (μη σημαντική) με την επίδραση του iNO (πίνακας 9).

Variables	Control group	Before iNO	During iNO	P value
Reaction time (min)	3.75±0.98	4.83±1.38	7.75±3.34	< 0.05
Clot Kinetics (k)(min)	1.83±0.53	3.56±1.99	4.22±2.51	< 0.05
Alpha angle (°)	64.95±6.88	55.33±8.58	42.90±18.34	< 0.05
Maximum amplitude(mm)	53.67±5.56	44.43±14.09	48.40±9.49	< 0.05
PT	14.73±1.38	12.85±1.60	12.64±1.05	< 0.05
APTT	34.47±4.44	38.05±5.86	36.38±6.88	> 0.05
INR	1.22±0.11	1.21±0.20	1.14±0.18	> 0.05
Fibrinogen	159.13±40.83	290.00±84.62	309.10±70.53	< 0.05

Πίνακας 9: Σύγκριση των μετρήσεων (μέσος όρος±SD) ανάμεσα στην ομάδα μελέτης και στην ομάδα αναφοράς

Συνοψίζοντας, οι ερευνητές κατέληξαν ότι στα νεογέννητα με επίμονη πνευμονική υπέρταση, η έναρξη του σχηματισμού του θρόμβου καθώς και ο χρόνος που απαιτείται να φτάσει αυτός στο μέγιστο μέγεθος καθυστερούν, ενώ φαίνεται ότι ο νεοσχηματισθείς θρόμβος είναι και ασθενέστερος. Αντίθετα, στους ενήλικες με την ίδια πάθηση η ζυγαριά κλίνει προς τη θρόμβωση (πνευμονικών αγγείων), για αυτό η χρήση αντιπηκτικών βελτιώνει την πρόγνωση. Επιπλέον, η θεραπεία με iNO επιβραδύνει ακόμη περισσότερο τη διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου στα νεογνά με νόσο, είναι όμως πιθανό να αυξάνει τη συνοχή του (μη στατιστικά σημαντική αύξηση του MA μετά τη χορήγηση του iNO). Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαφανόμενη αιμορραγική τάση των νεογνών με νόσο, δεν ανιχνεύθηκε στις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης (70).

Ο Radicioni και η ομάδα του το 2014, θέλησαν να σκιαγραφήσουν με τη βοήθεια της TEG, το αιμοστατικό προφίλ πρόωρων νεογνών με εγκεφαλική αιμορραγία (ICH) σε σύγκριση με νεογνά χωρίς ICH, και να ανιχνεύσουν την πιθανή ύπαρξη χαρακτηριστικών θρομβοελαστογραφικών ευρημάτων. Όλα τα νεογνά ήταν πρόωρα (< 37η εβδομάδα κύησης), χωρίς οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών, και των οποίων η μητέρα δε λάμβανε αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης ούτε εμφάνισε αιμορραγικές επιπλοκές. Επίσης, στο σύνολό τους έλαβαν βιταμίνη K και υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα εγκεφάλου κατά τη γέννηση και στις 72 ώρες της ζωής, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αποκλεισθεί η ICH. Η λήψη αίματος πραγματοποιήθηκε αρχικά κατά τη γέννηση και έπειτα εβδομαδιαίως μέχρι την 21η ημέρα της ζωής. Κριτήρια αποκλεισμού συνιστούσαν η περιγεννητική ασφυξία, οι ενδείξεις σήψης, η οξεία αιμορραγία την εβδομάδα προ της αιμοληψίας, και η μετάγγιση τις τρεις τελευταίες ημέρες προ της αιμοληψίας. Η λήψη έγινε από τον ομφαλικό καθετήρα αρχικά, και μετά την αφαίρεσή του από περιφερική αρτηρία.

Συμπεριλήφθησαν συνολικά 49 πρόωρα νεογνά (τα 16 με ICH) από τα οποία λήφθησαν 124 αποδεκτά ίχνη (από τα 196 σύνολο). Οι διαφορές

που παρατηρήθηκαν στα πρόωρα με ICH και σε αυτά χωρίς και ήταν στατιστικά σημαντικές, αφορούσαν την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης. Σημαντικό εύρημα επίσης με στατιστική αξία, είναι η αύξηση των Δ-διμερών στα νεογνά με ICH. Όσον αφορά τα ευρήματα της TEG, παρατηρήθηκε ένα περισσότερο υπερπηκτικό προφίλ στα νεογνά με την αιμορραγία, με μείωση του R και K και αύξηση της α γωνίας και του MA, το οποίο και διαπιστώθηκε καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Αξίζει τέλος να σημειωθεί η συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ του CLT (clot lysis time) και της ηλικίας κύησης (πίνακας 10).

	ICH –	ICH +	P-value
<i>n.</i>	33	16	
M/F	16/17	9/7	0.682†
GA	32 (24;36)	26 (23;33)	0.001*
BW	1755 (622;2500)	832 (560;1670)	0.001*
CS	7 /26	7/9	0.101†
R	9.1 (3.8;26.5)	8.6 (1.6;25.2)	0.903*
K	3.2 (1.1;17.6)	2.9 (1.7;13.3)	0.927*
Angle a	47.9 (3.8;73.0)	52.2 (19.1;65.8)	0.556*
MA	54.8 (8.0;72.3)	54.1 (29.3;69.1)	0.815*
LY30	(0;1.9)	0.35 (0;27)	0.135*
CLT	32.3 (28.8;60.8)	31.9 (29.7;59.8)	0.755*
PT	15.3 (11.4;24.8)	16.0 (12.0;22.5)	0.990*
APTT	48.4 (28.4;84.1)	47.8 (27.8;75.7)	0.610*
F	164 (62;380)	154 (91;427)	0.399*
D-Dimer	1210 (322;21465)	4553 (1144;24525)	0.002*

Πίνακας 10: Δημογραφικά χαρακτηριστικά. Συμβατικές μετρήσεις αιμόστασης και μετρήσεις TEG κατά τη γέννηση ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι της ICH. IChi square test; †Mann–Whitney test. Παρουσιάζεται ο μέσος όρος των μετρήσεων (min;max)

Η ICH ήταν ενδοκοιλιακή, και χωρίστηκε σε δυο επιμέρους υποομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα της, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα τους (πίνακας 11).

	IVH grade I	IVH grade II	p value*
R	7.8 (1.6;22.2)	8.1 (6.4;25.2)	0.600*
K	3.2 (1.7;6.2)	2.8 (2.2;10.2)	1.000*
Angle a	52.2 (33.1;65.8)	55.5 (19.1;56.5)	0.600*
MA	54.8 (42.8;69.1)	45.1 (42;46.6)	0.100*
LY 30 ^l	0.2 (0;27)	5 (0;6.2)	0.481*
CLT	32.9 (29.7;59.8)	31.1 (30.2;31.9)	0.281*
PT	16 (13.7;22.5)	16.5 (16.5;16.8)	0.573*
APTT	46.5 (27.8;59)	72.7 (35.2;75.7)	0.370*
F	154 (95;427)	106 (91;109)	0.100*
D-Dimer	4553 (1144;6664)	7713 (2482;24 515)	0.145*

Πίνακας 11: Μετρήσεις TEG και συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης κατά τη γέννηση ανάλογα με το βαθμό της IVH. *Mann–Whitney test. Παρουσιάζεται ο μέσος όρος των δεδομένων (min;max)

Οι συγγραφείς τονίζουν την ιδιαιτερότητα της μελέτης τους, διότι κατέδειξε κυρίως τη γρήγορη μεταβολή των δεικτών της θρομβοελαστογραφίας, τις πρώτες 21 ημέρες ζωής, χωρίς παρόλα αυτά να περιγράφονται σημαντικές διαφορές στις δυο ομάδες. Τέλος, η αδυναμία παρακολούθησης όλων των νεογνών στις προγραμματισμένες ημερομηνίες πιθανόν να αποτελεί ένα περιορισμό της μελέτης (71).

Η Forman και οι συνεργάτες της επίσης το 2014, προσπάθησαν να διαπιστώσουν αν η θρομβοελαστογραφία έχει θέση ως μέθοδος παρακολούθησης της αιμόστασης σε νεογνά, τα οποία υποβάλλονται σε υποθερμία για θεραπευτικούς σκοπούς. Η συγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή αφορά συνήθως νεογνά με υποξία ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, τα οποία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών αιμόστασης, αφού η υποξαιμία επηρεάζει τόσο τα αιμοπετάλια, όσο και τη σύνθεση των παραγόντων πήξης, επιδρώντας στο ήπαρ αλλά και το μυελό των οστών. Επιπλέον, το περιβάλλον χαμηλής θερμοκρασίας που απαιτείται μεταβάλλει επιπρόσθετα και την δραστικότητα των παραγόντων της πήξης. Η αναγκαιότητα της διεξαγωγής μιας τέτοιας μελέτης προέκυψε από την έλλειψη κοινής στρατηγικής στις μεταγίσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών, με αποτέλεσμα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις δίνονται παράγωγα αίματος με σκοπό να διορθωθούν οι μετρήσεις των συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης, σε άλλες η χορήγηση παραγόντων να ακολουθεί την εκδήλωση της αιμορραγίας. Επίσης, οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης πραγματοποιούνται στους 37°C, ενώ τα νεογνά που υποβάλλονται σε υποθερμία για θεραπευτικούς σκοπούς βρίσκονται σε χαμηλότερες θερμοκρασίες (33,5° C). Το μηχάνημα της θρομβοελαστογραφίας παρέχει τη δυνατότητα ρύθμισης σε θερμοκρασία επιλογής, με αποτέλεσμα οι μετρήσεις στους ασθενείς με υποθερμία να είναι περισσότερο αντιπροσωπευτικές.

Στη συγκεκριμένη έρευνα εντάχθηκαν 24 νεογνά τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία, 22 εκ των οποίων λόγω ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας, ενώ δύο νεογνά είχαν υπεραμμωναιμία. Στο καθένα

από αυτά έγιναν τρεις διαδοχικές μετρήσεις με τη μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας, συγκεκριμένα στις 0-24 ώρες, 24-48 ώρες και 48-72 ώρες της υποθερμίας. Παράλληλα, σε όλα τα νεογνά έγινε γενική αίματος καθώς και οι δείκτες PT, APTT και ινωδογόνο. Μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K, α γωνία, MA και LY30, ενώ υπολογίστηκε και ο δείκτης CI σε διαφορετικές θερμοκρασίες (37°C και 33,5°C αντίστοιχα) στις δύο θέσεις του μηχανήματος ταυτόχρονα. Χρησιμοποιήθηκε ως ενεργοποιητής η καολίνη και τελικά λήφθηκαν έξι μετρήσεις (R, K, α, MA, CI, LY30) για κάθε ζευγάρι θερμοκρασιών, ενώ εναλλάσσονταν οι θερμοκρασίες στις θέσεις ώστε να μειωθεί η πιθανότητα τεχνικού σφάλματος.

Από τα 24 νεογνά που συμμετείχαν στην έρευνα, τα 17 εμφάνισαν αιμορραγικό επεισόδιο (27 αιμορραγικά επεισόδια σε 17 νεογνά). Πραγματοποιήθηκαν δύο TEG για κάθε νεογνό στις δύο θερμοκρασίες, δίνοντας έτσι ένα συνολικό αριθμό 48 γραφημάτων στα οποία φαίνεται ότι ο αιμοστατικός μηχανισμός επηρεάζεται περισσότερο στη χαμηλή θερμοκρασία (ισχύει κυρίως για την α γωνία και το δείκτη K). Αντίθετα ο MA δεν εμφανίζει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές θερμοκρασίες, κάτι που είναι απρόσμενο, διότι οι χαμηλές θερμοκρασίες επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και θα περίμενε κανείς να αντανakλάται αυτό και στο MA. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η θρομβοελαστογραφία είναι περισσότερο ευαίσθητη στη θρομβοπενία και όχι στις ήπιες διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Όσον αφορά το δείκτη LY30 είναι αναμενόμενο ότι δεν εξαρτάται από τη θερμοκρασία, διότι εκφράζει τη σταθερότητα του θρόμβου και όχι την αρχική ενζυμική δραστηριότητα η οποία κυρίως επηρεάζεται από τη θερμοκρασία. Από την άλλη, οι παράμετροι K, α, MA και CI φαίνεται να συσχετίζονται με την αιμορραγία, και συγκεκριμένα η συσχέτιση για τις K, α γωνία και CI στους 37°C, καθώς και της α γωνίας στους 33,5°C βαθμούς είναι σημαντική. Αντίθετα δε φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην αιμορραγία και τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική υποθερμία δεν εμφανίζουν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, έχουν όμως αυξημένες ανάγκες σε παράγωγα αίματος. Αυτό επιβεβαιώθηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη όπου όλα τα νεογνά που αιμορράγησαν τελικά μεταγγίστηκαν. Έρχεται επομένως ξανά στο προσκήνιο ο προβληματισμός για το αν πρέπει οι μεταγγίσεις να χρησιμοποιούνται με σκοπό να διορθωθούν οι εργαστηριακές τιμές ή να χορηγούνται μετά την εκδήλωση της αιμορραγίας. Ιδανικά θα έπρεπε η μετάγγιση να αφορά τη στοχευμένη χορήγηση του αναγκαίου παραγώγου, στην κατάλληλη ποσότητα ώστε να αποτραπεί η αιμορραγία. Η θρομβοελαστογραφία φαίνεται ότι είναι σε θέση να υπηρετήσει αυτό το σκοπό αποτελεσματικότερα από τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, και

επιπλέον παρέχει τη δυνατότητα να γίνει αυτό με μικρότερη ποσότητα δείγματος και σε διαφορετικές θερμοκρασίες. Η συγκεκριμένη μελέτη τόνισε επίσης την ανάγκη για τον καθορισμό ορίων αναφοράς στα νεογνά, και κυρίως στα νεογνά με νόσο που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών πήκτικότητας. Παρ'όλα αυτά επιβάλλεται να γίνουν περισσότερες έρευνες με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων. Επιπλέον στη συγκεκριμένη μελέτη λόγω του μικρού αριθμού, δεν μπόρεσε να διερευνηθεί σε τι βαθμό η ίδια η υπεραμμωναιμία ευθύνεται για τις διαταραχές της αιμόστασης λόγω επηρεασμού της ηπατικής λειτουργίας, και όχι η θεραπευτική υποθερμία (72).

Ο Faraoni και οι συνεργάτες του ολοκλήρωσαν το 2015 μια αναδρομική μελέτη που είχε ως στόχο τον υπολογισμό της ταχύτητας σχηματισμού του θρόμβου με τη βοήθεια δυναμικών παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας, σε 49 παιδιά μικρότερα των 3 μηνών τα οποία θα υποβάλλονταν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με CPB. Όπως συνηθίζεται, δεν συμπεριλήφθηκαν παιδιά με συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές της αιμόστασης, παιδιά με ηπατική ή νεφρική νόσο, καθώς και παιδιά τα οποία χρειάστηκε να αντιμετωπιστούν επειγόντως διότι διέτρεχαν κάποιο κίνδυνο. Σε όλα τα βρέφη χρησιμοποιήθηκε το ίδιο είδος αναισθησίας, και μετά το πέρας του CPB εξουδετερώθηκε η επίδραση της ηπαρίνης που υπήρχε λόγω της διαδικασίας, με τη βοήθεια της πρωταμίνης. Δέκα λεπτά μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης και την πλήρη εξουδετέρωση της ηπαρίνης, διενεργήθηκε η θρομβοελαστομετρία. Τα νεογνά κάτω του μήνα έλαβαν στο σύνολο τους FFP ως διαδικασία ρουτίνας. Οι θεράποντες κατηύθυναν τις μεταγγίσεις με βάση το κλινικό κριτήριο και όχι σύμφωνα με τις μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας. Κατά συνέπεια η χορήγηση FFP μετά το CPB ακολουθούσε την εμφάνιση μη αναμενόμενης κλινικής αιμορραγίας, και η χορήγηση των αιμοπεταλίων ακολουθούσε την επιμονή αιμορραγία, η οποία συνοδευόταν από θρομβοπενία ($Plt < 100.000/\mu l$). Δεν χρησιμοποιήθηκαν καθόλου συμπυκνωμένοι παράγοντες, κρυοπεπίδια ή συσκευή cell salvage.

Από τα 49 παιδιά, τα 29 έλαβαν FFP και έτσι ταξινομήθηκαν αυτομάτως σε δύο ομάδες. Η ταχύτητα σχηματισμού του θρόμβου επιχειρήθηκε να εκτιμηθεί με τη βοήθεια καμπύλων, για το σχηματισμό των οποίων χρησιμοποιήθηκαν σημεία τα οποία εξέφραζαν το μέγεθος του θρόμβου σε διαφορετικούς χρόνους (A5, A10, A15, A20), καθώς και τα διαστήματα ανάμεσα σε δύο σημεία μέτρησης (0 ως CT, CT ως 5, 5 ως 10, 10 ως 15). Σχηματίστηκαν με αυτό το τρόπο καμπύλες για το κάθε παιδί, και εν συνεχεία υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από τις καμπύλες η οποία εκφράζει τον συνολικό σχηματισμό του θρόμβου (total thrombus formation, TTF) και υπολογίστηκε επιπλέον και η μέγιστη συχνότητα

σχηματισμού του θρόμβου (maximal rate of thrombus formation, MTF). Τόσο η συνολική ικανότητα σχηματισμού του θρόμβου (TTF), όσο και η MTF ήταν υψηλότερες στην ομάδα που έλαβε FFP ($p < 0,001$), ενώ σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε σχέση με τη χρονική στιγμή και στις λοιπές μετρήσεις της θρομβοελαστογραφίας ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι στην ομάδα των νεογνών και βρεφών που δεν έλαβαν FFP, οι μετρήσεις της θρομβοελαστογραφίας είχαν προγνωστική αξία όσον αφορά τη μετεγχειρητική πιθανότητα χορήγησης FFP. Συγκεκριμένα, τιμές $TTF \leq 4237 \text{mm} \cdot 100$ ή $MTF \leq 6,3 \text{mm} \cdot 100$, μπορούσαν να προβλέψουν την μετεγχειρητική χορήγηση FFP με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 94,4%. Οι συνηθισμένες μετρήσεις CT και MCF είχαν παρόμοια ευαισθησία αλλά χαμηλότερη ειδικότητα σε σχέση με τις παραπάνω δυναμικές παραμέτρους, ενώ όπως ήταν απόλυτα αναμενόμενο, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στις τέσσερις παραπάνω παραμέτρους και την πρόβλεψη της μετεγχειρητικής χορήγησης FFP στην ομάδα που είχε λάβει FFP. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός των μετρήσεων της θρομβοελαστογραφίας με τις νεότερες δυναμικές παραμέτρους που αντλούνται από αυτή, μπορεί να προσφέρει επιπρόσθετες πολύτιμες πληροφορίες όσον αφορά τη χορήγηση παραγώγων στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (73).

Οι Kim και συνεργάτες το επόμενο έτος, με τη γνώση ότι η σοβαρή αιμορραγία και η επακόλουθη ανάγκη μετάγγισης αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, και τη σκέψη ότι η θρομβοελαστομετρία θα μπορούσε να συνδράμει στην έγκαιρη ανίχνευση των διαταραχών της πηκτικότητας, προχώρησαν σε μια αναδρομική μελέτη, νεογνών και παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια τα οποία επρόκειτο να χειρουργηθούν. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 119 νεογνά και παιδιά < 10 ετών (από τα 123 που είχαν αρχικά συμπεριληφθεί αναδρομικά από τον 06/2013 ως τον 01/2014, μετά τον αποκλεισμό 4 παιδιών λόγω συννοσηροτήτων), και λήφθηκε ολικό αίμα για FIBTEM και EXTEM. Ως σημαντική αιμορραγία ορίστηκε η απώλεια αίματος $> 50\%$ του εκτιμώμενου όγκου αίματος.

Οι προεγχειρητικές μετρήσεις τόσο με τη θρομβοελαστομετρία όσο και με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, δεν παρουσίασαν συσχέτιση με σημαντική περιεγχειρητική αιμορραγία (PEBL), ενώ το αντίθετο ισχύει για τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία, όπου παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με τις μετρήσεις της ROTEM όχι όμως και με τις συμβατικές εξετάσεις. Όσον αφορά την ομάδα των νεογνών, η μέτρηση του ινωδογόνου μετεγχειρητικά δεν συμβάδιζε με το FIBTEM, αντίθετα στα παιδιά άνω των 12 μηνών οι μετρήσεις ήταν εναρμονισμένες.

Η ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση της θρομβοελαστομετρίας διεγχειρητικά είναι περισσότερο χρήσιμη στην πρόβλεψη της PEBL σε σύγκριση με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, και μπορεί να κατευθύνει τη μετάγγιση παραγώγων αίματος. Στη συγκεκριμένη μελέτη η μέτρηση του FIBTEM-A10 όταν ήταν μικρότερη από 5 mm, αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για PEBL τόσο στα νεογνά όσο και στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. Τα επίπεδα του ινωδογόνου μετεγχειρητικά από την άλλη, ενώ στα παιδιά άνω του έτος συσχετιζόνταν με τα ευρήματα της θρομβοελαστομετρίας, στα παιδιά κάτω του έτους (και στα νεογνά) δεν παρατηρήθηκε κάτι ανάλογο. Η μέτρηση FIBTEM-A10 συνεπώς, αντικατοπτρίζει την λειτουργική ακεραιότητα του ινωδογόνου καλύτερα από την μέτρηση των επιπέδων του, και μπορεί να αποτελέσει τον καταλληλότερο δείκτη ώστε να κατευθύνει την αναγκαιότητα μετάγγισης ειδικά στα νεογνά και βρέφη. Όσον αφορά τη μετεγχειρητική μέτρηση EXTEM-A10 όταν αυτή ήταν μικρότερη από 30mm, καθώς και όταν η μέγιστη λύση του θρόμβου ήταν μεγαλύτερη του 20%, συνιστούσαν επίσης ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες για PEBL (74).

Το ίδιο έτος και πάλι οι Kim και συνεργάτες θέλησαν να ορίσουν όρια αναφοράς με τη θρομβοελαστομετρία σε παιδιατρικούς ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Οι ασθενείς είχαν ηλικία ως 16 ετών και ταξινομήθηκαν στις ομάδες που φαίνονται στον πίνακα 12.

	Neonate (n=119)	Early infant (n=76)	Late infant (n=87)	Toddler (n=55)	Presch. (n=37)	School (n=32)	Adoles. (n=7)	P
Age	15.9±7.1 Day	54.8±16.5 Day	5.7±2.0 month	1.8±0.6 year	4.3±0.8 year	8.4±1.7 Year	13.6±0.6 Year	
Sex								0.093
Male	58 (48.7%)	37 (48.7%)	39 (44.8%)	25 (45.5%)	17 (45.9%)	16 (50.0%)	2 (28.6%)	
Female	61 (51.3%)	39 (51.3%)	48 (55.2%)	30 (54.5%)	20 (54.1%)	16 (50.0%)	5 (71.4%)	
Height (cm)	49.0±4.5	54.0±5.1	62.3±6.7	82.4±7.8	100.5±8.4	127.5±10.8	156.5±8.9	
Bodyweight (kg)	3.3±0.6	4.3±0.9	6.1±1.4	10.1±1.9	15.0±3.4	25.3±7.3	39.4±9.8	
BSA (m²)	0.20±0.03	0.24±0.04	0.31±0.05	0.50±0.07	0.64±0.10	0.95±0.17	1.33±0.19	
Cyanosis	15 (12.6%)	11 (14.7%)	15 (17.2%)	10 (18.2%)	15 (40.5%)	2 (6.2%)	1 (14.3%)	<0.01

Πίνακας 12: Δημογραφικά, Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως % ή ως μέσος όρος±SD, (BSA – body surface area)

Τα τεστ της θρομβοελαστομετρίας περιλάμβαναν τα ex-TEM, in-TEM, fib-TEM και τις παραμέτρους CT, CFT, A10, α γωνία, MCF, LI60 και MCE. Συνολικά 413 ασθενείς συμμετείχαν στην ανάλυση, εκ των οποίων

οι 119 ήταν νεογνά. Στην ομάδα των νεογνών και των μικρών βρεφών, όσον αφορά τις μετρήσεις του in-TEM, το CT παρουσίαζε παράταση και το CFT βράχυνση, ενώ οι A10, MCF, MCE ήταν μεγαλύτεροι σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες με εξαίρεση τα early infants (πίνακας 13).

	Neonates (N=119)	Early Infant (N=76)	Late Infant (N=87)	Toddler (N=55)	Preschool (N=37)	School (N=32)	Adolescent (N=7)	P
CT	236.5 [198.0; 297.0]	238.0 [201.5; 282.0]	221.0 ^{*,†} [177.0; 301.0]	205.0 ^{*,†} [170.5; 242.5]	199.0 [*] [169.0; 254.0]	195.0 ^{*,†} [166.5; 229.0]	173.0 ^{*,†} [150.0; 202.0]	<0.001
A10	63.0 [59.0; 67.0]	63.0 [58.0; 65.0]	56.0 ^{‡,§} [52.0; 62.0]	54.0 ^{‡,§} [50.0; 57.5]	53.0 ^{‡,§} [50.0; 56.0]	53.0 ^{‡,§} [49.0; 57.0]	49.0 ^{‡,@} [48.0; 54.0]	<0.001
CFT	50.5 [42.0; 68.0]	52.0 [44.0; 67.0]	69.0 ^{‡,§} [53.5; 89.0]	79.0 ^{‡,§} [63.0; 94.5]	79.0 ^{‡,§} [65.0; 105.0]	86.5 ^{‡,§} [71.5; 105.0]	88.0 [#] [66.5; 97.5]	<0.001
MCF	67.0 [64.0; 71.0]	67.0 [63.0; 69.0]	62.0 ^{‡,§} [58.0; 67.0]	59.0 ^{‡,§} [56.0; 64.0]	59.0 ^{‡,§} [57.0; 64.0]	60.0 ^{‡,§} [56.0; 65.0]	57.0 ^{@,#} [54.5; 60.0]	<0.001
A	80.0 [76.0; 82.0]	79.0 [76.0; 81.0]	77.0 ^{‡,§} [72.0; 79.0]	74.5 ^{‡,§} [71.0; 77.0]	74.0 ^{‡,§} [70.0; 77.0]	73.0 ^{‡,§} [70.0; 76.0]	73.0 [*] [71.0; 76.5]	<0.001
LI60	94.0 [92.0; 96.0]	93.0 [91.0; 95.0]	93.0 [91.0; 94.5]	91.5 [88.5; 95.0]	92.5 [90.0; 95.5]	94.0 [89.5; 96.0]	92.0 [90.0; 93.0]	0.014
MCE	206.0 [181.0; 245.0]	205.0 [170.0; 224.5]	164.0 ^{‡,§} [136.5; 199.5]	144.0 ^{‡,§} [128.0; 176.0]	147.0 ^{‡,§} [131.0; 176.0]	149.5 ^{‡,§} [128.5; 185.0]	134.0 ^{‡,#} [120.0; 148.5]	<0.001

Πίνακας 13: INTEM παράμετροι ανάλογα με την ηλικία. Παρουσιάζεται ο μέσος όρος δεδομένων [διατετραμοριακό διάστημα]. * $p < 0.05$, σε σύγκριση με νεογνά; † $p < 0.05$, σε σύγκριση με early infants; ‡ $p < 0.001$, σε σύγκριση με νεογνά; § $p < 0.001$, σε σύγκριση με Early Infant; @ $p < 0.01$; σε σύγκριση με Early Infant; # $p < 0.01$, σε σύγκριση με νεογνά

Στο ex-TEM, διαπιστώθηκε βράχυνση του CT στα νεογνά και τα μικρά βρέφη σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες, ενώ οι υπόλοιποι δείκτες εμφάνισαν την ίδια τάση όπως στο INTEM (μείωση CFT, και αύξηση των A10, MCF, MCE) (πίνακας 14).

	Neonates (N=119)	Early Infant (N=76)	Late Infant (N=87)	Toddler (N=55)	Preschool (N=37)	School (N=22)	Adolescent (N=7)	P
CT	47.0 [41.5; 54.0]	45.0 [40.5; 52.0]	55.0* [†] [49.0; 63.0]	58.0 ^{‡,§} [46.0; 65.0]	56.0* [†] [52.0; 68.0]	57.0* [†] [51.5; 65.0]	62.0 ^{@,§} [56.0; 64.0]	<0.001
A10	63.0 [58.5; 67.5]	63.0 [59.0; 66.5]	56.0* [†] [52.5; 61.5]	54.0* [†] [47.5; 58.5]	56.0* [†] [49.0; 59.0]	54.0* [†] [48.0; 59.0]	48.0* [†] [46.0; 54.0]	<0.001
CFT	59.0 [50.5; 70.0]	58.0 [49.0; 69.5]	72.0* [†] [60.0; 87.5]	86.0* [†] [69.5; 117.5]	86.0* [†] [68.0; 108.0]	86.5* [†] [74.0; 113.5]	101.0* [†] [75.0; 110.5]	<0.001
MCF	68.0 [63.5; 71.0]	67.0 [63.0; 70.0]	63.0* [†] [60.0; 66.0]	60.0* [†] [56.0; 64.5]	63.0* [†] [60.0; 66.0]	61.0* ^{†,§} [56.0; 66.5]	56.0* [†] [54.5; 60.0]	<0.001
A	78.0 [76.0; 80.0]	78.0 [76.0; 80.0]	75.0* [†] [72.0; 78.0]	73.0* [†] [68.0; 76.0]	73.0* [†] [69.0; 76.0]	72.0* [†] [68.0; 75.0]	70.0* [†] [68.5; 74.5]	<0.001
LI60	92.0 [89.0; 95.0]	90.0 [86.0; 92.5]	91.0 [88.0; 93.0]	91.0 [88.5; 95.0]	91.5 [89.0; 94.0]	94.0 [92.0; 96.0]	92.0 [90.0; 92.0]	0.038
MCE	212.0 [174.0; 248.0]	204.5 [171.5; 234.0]	170.0* [†] [149.5; 196.5]	153.0* [†] [126.5; 181.5]	168.0* [†] [147.0; 194.0]	154.5* [†] [128.5; 196.5]	128.0* [†] [118.0; 150.0]	<0.001

Πίνακας 14: EXTEM παράμετροι ανάλογα με την ηλικία. Μέσος όρος δεδομένων [διατεταρτομοριακό διάστημα]. * $p < 0.001$, σε σύγκριση με νεογνά; † $p < 0.001$, σε σύγκριση με Early Infant; ‡ $p < 0.01$, σε σύγκριση με νεογνά; § $p < 0.01$, σε σύγκριση με Early Infant; @ $p < 0.05$, σε σύγκριση με νεογνά

Τέλος στο fib-TEM οι παράμετροι A10, MCF και MCE ήταν αυξημένες στα νεογνά και βρέφη σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά (πίνακας 15).

	Neonate (N=119)	Early Infant (N=76)	Late Infant (N=87)	Toddler (N=55)	Preschool (N=37)	School (N=32)	Adolescent (N=)	P
A10	18.0 [14.0; 21.0]	16.0 [13.0; 19.0]	13.0* [†] [10.0; 17.0]	12.0* [‡] [9.0; 15.5]	12.0* [‡] [9.0; 14.0]	11.5 [§] [9.0; 17.0]	11.0 [7.0; 14.0]	<0.001
MCF	19.0 [15.0; 23.5]	17.0 [14.0; 21.0]	14.0* [†] [11.0; 19.0]	13.0* [†] [10.0; 17.5]	13.0* [†] [11.0; 16.0]	13.5 [§] [10.0; 18.0]	12.0 [8.0; 16.0]	<0.001
MCE	24.0 [18.0; 30.5]	20.5 [16.0; 26.0]	16.0* [†] [12.0; 23.0]	15.0* [†] [11.0; 21.0]	15.0* [†] [12.0; 19.0]	15.5 [§] [11.5; 21.5]	13.0 [8.0; 19.5]	<0.001

Πίνακας 15: FIBTEM παράμετροι ανάλογα με την ηλικία. Μέσος όρος δεδομένων [διατεταρτομοριακό διάστημα]. * $p < 0.001$, σε σύγκριση με νεογνά; † $p < 0.05$, σε σύγκριση με Early Infant; ‡ $p < 0.01$, σε σύγκριση με Early Infant; § $p < 0.05$, σε σύγκριση με νεογνά

Επιπλέον οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κυάνωσης σε δύο ομάδες, όπου οι κυανωτικοί ασθενείς φαίνεται να

παρουσιάζουν βραδεία έναρξη σχηματισμού του θρόμβου ο οποίος τελικά είναι και περισσότερο αδύναμος (παράταση CT, CFT και μείωση στους α , A10, MCF και MCE στο INTEM και EXTEM). Επίσης μειωμένοι ήταν οι A10, MCF και MCE στο Fib-TEM στους ασθενείς με κυάνωση. Συμπερασματικά, τα νεογνά αλλά και τα μικρότερης ηλικίας βρέφη (<3 μηνών), που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις εμφανίζουν ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου και αυξημένη συνοχή αυτού, ενώ στους κυανωτικούς ασθενείς παρατηρείται το αντίθετο (75).

Ο Sidlik και οι συνεργάτες του το 2016, προσπάθησαν να εκτιμήσουν τη λειτουργικότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού σε νεογνά με τη βοήθεια της θρομβοελαστομετρίας, σε μια μελέτη που διήρκησε 18 μήνες. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησαν αίμα από τον ομφάλιο λώρο 101 τελειόμηνων νεογνών, τα περισσότερα εκ των οποίων γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό, δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό διαταραχών αιμόστασης, και είχαν όλα φυσιολογικές γενικές αίματος. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των νεογνών μέχρι την έξοδό τους από το νοσοκομείο, ένα νεογνό εμφάνισε αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό λόγω έλκους σε έδαφος πολυκυτταραιμίας, 13 νεογνά εμφάνισαν κεφαλαιμάτωμα λόγω εργώδους τοκετού, 11 νεογνά έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία (χωρίς όμως να υπάρχει υπόνοια σοβαρής λοίμωξης ή σήψης) και τέλος παρατάθηκε η νοσηλεία σε ένα νεογνό με σοβαρό λυκόστομα. Κανένα νεογνό δεν εμφάνισε θρόμβωση, ενδοκράνια αιμορραγία, περιγεννητικό AEE, ή χρειάστηκε υποστήριξη με μηχανικό αερισμό. Όσον αφορά τις μητέρες, καμία από αυτές δε λάμβανε ασπιρίνη ή αντιπηκτικά φάρμακα καθώς και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Τα ατομικά αναμνηστικά των μητέρων, η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν για οποιονδήποτε λόγο (διαβήτη κύησης, θυρεοειδοπάθεια, αλλεργία, ΑΥ κύησης) καταγράφησαν προκειμένου να αξιολογηθούν. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αντίστοιχα 23 υγιών ενηλίκων οι οποίοι δεν είχαν ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχών της αιμόστασης και δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.

Στο αντιδραστήριο NATEM της θρομβοελαστομετρίας, προστέθηκε tPA σε διαφορετικές συγκεντρώσεις και μετρήθηκαν οι CT, CFT, α γωνία, MCF, MCE (maximum clot elasticity), LI30, LI60, TTL (total time to lysis). Στα αποτελέσματα της θρομβοελαστομετρίας που χρησιμοποιήθηκαν ως baseline (προ της σταδιακής αύξησης της συγκέντρωσης του tPA), παρατηρήθηκαν χαμηλότερες μετρήσεις στους CT και CFT σε σχέση με αυτές των ενηλίκων ($p \leq 0,002$), καθώς και αύξηση της α γωνίας ($p=0,002$), ενώ δεν σημειώθηκαν διαφορές στους MCF/MCE (πίνακας 16).

	Adult	Neonate	P-value
CT (sec)	573.95±136	355±134.0	<0.001
CFT (sec)	162 ± 48.03	122.32 ± 56.58	<0.002
Alpha angle (°)	59.86 ± 6.83	66.79 ± 9.92	0.002
MCF (mm)	57.34 ± 4.27	55.40 ± 7.79	<0.251
MCE (mm)	137.30 ± 23.94	130.54 ± 30.78	<0.326

Πίνακας 16: Μετρήσεις αναφοράς (baseline). Παρουσιάζεται η μέση τυπική απόκλιση

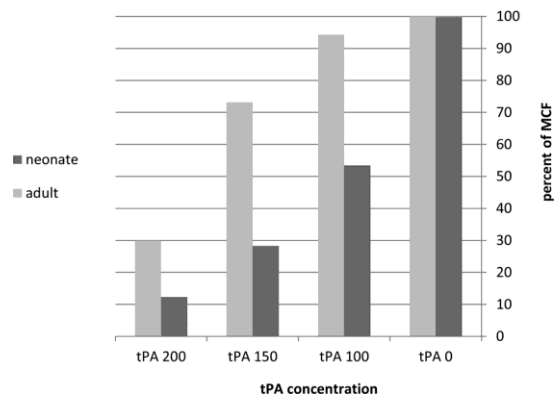
Εν συνεχεία όσο αυξάνονταν η συγκέντρωση του προστιθέμενου tPA στο αντιδραστήριο, μειώνονταν η τιμή του MCF ($p=0,0001$) και του MCE ($p=0,0001$) σε όλα τα δείγματα των νεογνών σε σχέση με αυτά των ενηλίκων. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις tPA (πίνακας 17).

CT (sec)	555.56±136.58	354.47±149.82	<0.0001
CFT (sec)	167.69±43.33	124.85±53.64	<0.001
Alpha angle (°)	59.08 ± 6.45	66.81 ± 8.23	<0.0001
MCF (mm)	53.34 ± 5.82	44.91 ± 9.92	<0.0001
MCE (mm)	117.91 ± 26.95	86.70 ± 33.69	<0.0001
LI30 (%)	94.34 ± 8.85	53.47 ± 37.16	<0.001
LI60 (%)	42.66 ± 37.53	7.35 ± 15.57	<0.023
Time to lysis (sec)	2,430.85±610.96	1,557.57±548.01	<0.0001

Πίνακας 17: Μετρήσεις ROTEM με 100 μονάδες tPA

Η αξιολόγηση των παραμέτρων της ινωδόλυσης με την προσθήκη οποιασδήποτε συγκέντρωσης tPA, έδειξε ταχύτερη αποσυναρμολόγηση του θρόμβου (μειωμένος TTL $p<0,0001$). Επιπλέον στα νεογνά παρατηρήθηκε υπερिनωδόλυση, με μείωση του δείκτη LI30 και ταχύτερο TTL ($p\leq 0,001$) (γράφημα 4).

LI30 in adults and neonates



Γράφημα 4: Ινωδόλυση στα 30 λεπτά (LI30) σε ενήλικες και νεογνά

Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με το βάρος γέννησης, το φύλο, το Apgar σκορ, ή τον τρόπο του τοκετού. Η μόνη συσχέτιση που διαπιστώθηκε, αφορά την ηλικία κύησης με τις αρχικές μετρήσεις του CFT (baseline). Επίσης δεν σημειώθηκε συσχέτιση με καταστάσεις που αφορούν τη μητέρα, με εξαίρεση τις μητέρες που εμφάνισαν διαβήτη κύησης ή ΑΥ στην κύηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρήθηκε μειωμένη ευαισθησία στην λύση του θρόμβου που επάγεται από το tPA, με σημαντικά υψηλότερες τιμές στους MCF, MCE, LI30, και TTL κάτι που πιθανόν καταδεικνύει ένα υπερπηκτικό προφίλ σε αυτά τα νεογνά λόγω μειωμένης ικανότητας λύσης του θρόμβου (76).

Οι Mirabella και συνεργάτες, το 2017 αναγνωρίζοντας το ενδιαφέρον που υπάρχει στη βιβλιογραφία, θέλησαν να καθορίσουν τιμές αναφοράς σε νεογνά με τη μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας και ενεργοποιητή την καολίνη. Τα νεογνά που συμμετείχαν ήταν τελειόμηνα, χωρίς οικογενειακό ιστορικό διαταραχών αιμόστασης και χωρίς συννοσηρότητες όπως λοίμωξη, περιγεννητική ασφυξία, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, περιγεννητικές επιπλοκές ή καταστάσεις που προδιαθέτουν σε σήψη. Για τη διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκε αίμα από τον ομφάλιο λώρο 85 τελειόμηνων νεογνών και μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K, α γωνία, MA, LY30 και FF (functional fibrinogen, μείγμα καολίνης με ανταγωνιστή GPIIb/IIIa). Η θρομβοελαστογραφία διενεργήθηκε μόνο από δυο έμπειρους χειριστές, προκειμένου να διασφαλιστεί όσο το δυνατόν περισσότερο η αξιοπιστία του αποτελέσματος. Ομάδα σύγκρισης (control) αποτέλεσαν 40 υγιείς ενήλικες χωρίς ιστορικό διαταραχών αιμόστασης ή λήψης φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Οι ερευνητές καθόρισαν τιμές αναφοράς και κατέληξαν στο ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα ευρήματα της θρομβοελαστογραφίας των νεογνών συγκριτικά με των ενηλίκων (πίνακας 18).

Parameters	FTg	Ag	P value
R (min)	5.41±1.96	6.41±1.66	0.096
K (min)	2.5±1.59	1.58±0.55	0.199
α-angle (degrees)	59.44±12.58	66.38±7.48	0.332
MA (mm)	58.50±13.85	66.9±6.2	0.60
Ly30 (%)	0.44±0.67	0.46±1.3	0.97
FLEV (mg/dl)	243.07±85.39	385.5±89.3	0.73
CI	-0.20±3.54	-0.78±1.99	0.077

Πίνακας 18: Οι τιμές αναφοράς προέρχονται από 40 υγιείς ενήλικες. Ag: ενήλικες; FTg: τελειόμηνα νεογνά

Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβλητότητα στους R, K και CI δείκτες, η οποία πιθανόν να αποδίδεται στις σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές των παραγόντων της πήξης, έχοντας όμως τελικά αμελητέα επίδραση στην αιμόσταση και στο ίχνος της θρομβοελαστογραφίας. Εκεί έγκειται και η κλινική χρησιμότητα της μεθόδου σύμφωνα με τους ερευνητές, διότι αυτές οι φυσιολογικές μεταβολές (age-dependent), σπανίως οδηγούν σε αιμορραγία ή θρόμβωση. Υποστηρίζεται ακόμη ότι η θρομβοελαστογραφία έχει θέση στη στρατηγική των μεταγγίσεων σε μεγάλες αιμορραγίες, υστερεί όμως στη δυνατότητα πρόβλεψης της αιμορραγίας, διότι η φύση της μεθόδου είναι τέτοια που δεν επιτρέπει την εκτίμηση μεμονωμένων παραγόντων και αιμοστατικών παραμέτρων. Κλείνοντας τονίζεται η σημασία του ενεργοποιητή που χρησιμοποιείται προκειμένου να ληφθεί το ίχνος της θρομβοελαστογραφίας και ότι πάντα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ειδικά στη σύγκριση των αποτελεσμάτων από διαφορετικές μελέτες (77).

Στο ίδιο μήκος κύματος και το ίδιο έτος, η Sewell και η ομάδα της δοκίμασαν να καθορίσουν όρια αναφοράς για τη TEG σε τελειόμηνα νεογνά. Για τη διεξαγωγή της μελέτης η οποία διήρκεσε από τον 08/2011 ως τον 10/2015, χρησιμοποιήθηκαν τα πρόσθετα καολίνη ως ενεργοποιητής της πήξης, κιτρικά ως αντιπηκτικό, και ηπαρινάση η οποία χρησιμεύει συνήθως για δείγματα που προέρχονται από μόνιμους καθετήρες. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 30 νεογνά (ελάχιστος αποδεκτός αριθμός ώστε να καθοριστούν τιμές αναφοράς με 95%CI) με ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 36 εβδομάδων, τα οποία είτε είχαν αρτηριακή γραμμή ή ένδειξη για λήψη αρτηριακού αίματος. Τα νεογνά θεωρήθηκαν ως υγιή, διότι δεν έπασχαν από απειλητικά για τη ζωή νοσήματα, δεν είχαν ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών, ούτε μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (πιθανός περιορισμός της μελέτης αυτός ο «normalized» πληθυσμός). Η ομάδα σύγκρισης αφορούσε 17 νεογνά τα οποία εμφάνισαν κλινικά σημαντική αιμορραγία. Οι δύο ομάδες δεν είχαν ουσιαστικές διαφορές όσον αφορά το βάρος γέννησης, το φύλο, την ηλικία κύησης, την εθνικότητα και τη

μέθοδο τοκετού. Η μόνη διαφορά που αναφέρεται, εντοπίζεται στην ομάδα των υγιών νεογνών τα οποία ήταν νεότερα τη χρονική στιγμή που διενεργήθηκε η TEG, και είχαν υψηλότερα Apgar scores. Στο σύνολο τους όλα τα νεογνά ήταν μικρότερα των 30 ημερών.

Τα αποτελέσματα της θρομβοελαστογραφίας έδειξαν παράταση στους δείκτες R και K με ταυτόχρονη μείωση στους MA, α γωνία, και CI στα νεογνά με αιμορραγία, σε σχέση με την ομάδα των υγιών νεογνών (πίνακας 19). Αντίθετα, στην ομάδα των νεογνών με αιμορραγία, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στα νεογνά που χρειάστηκαν υποστήριξη με ECMO και αυτά χωρίς. Παράλληλα καταγράφονται cut points για την πρόβλεψη της αιμορραγίας στα νεογνά, και συγκεκριμένα $R > 6.3$, $K > 2.5$, $\alpha < 59$, $MA < 57$, και $CI < -0,15$.

	Control samples (n=30)	Bleeding samples (n=37)	P-value*
TEG R	4.2 (3.2–6.2)	8.2 (7.1–9.8)	0.000
TEG K	1.6 (1.2–1.8)	3.2 (2.8–4.2)	0.000
TEG α	70.1 (66.0–72.9)	51.0 (43.5–54.2)	0.000
TEG MA	61.9 (59.4–66.0)	50.3 (44.5–54.50)	0.000
TEG LY30†	1.1 (0.1–1.6)	0.0 (0.0–0.4)‡	0.119
TEG CI	2.0 (0.1–2.9)	-4.7 (-6.8–-3.3)	0.000
PT‡	14.9 (14.2–16.4)	23.7 (19.9–30.5)	0.000
PTT‡	34.7 (31.6–40.4)	42.0 (36.4–59.8)	0.006
INR‡	1.2 (1.1–1.32)	2.2 (1.7–3.0)	0.000
Platelet	253.0 (211.0–294.0)	98.0 (79.5–118.0)	0.000

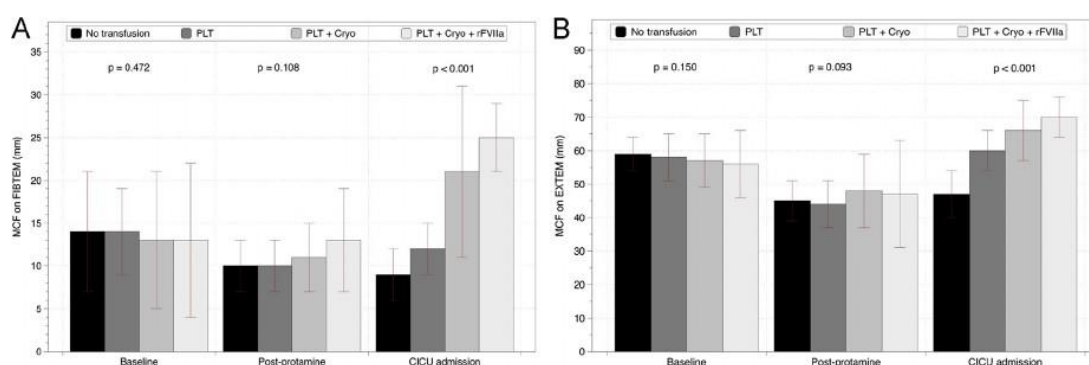
Πίνακας 19: *Μέσος όρος (Q1-Q3). p Value προσαρμοσμένη με την ηλικία. † Δεδομένα για n=30/30 στην ομάδα ελέγχου και σε n=34/37 στα νεογνά με αιμορραγία. ‡ Δεδομένα για n=28/30 στην ομάδα ελέγχου και n=16/37 στα νεογνά με αιμορραγία

Συμπερασματικά, η ομάδα συγκρίνοντας τα αποτελέσματά της με την υπόλοιπη βιβλιογραφία, καταλήγει στο ότι τα νεογνά εμφανίζουν γρηγορότερη έναρξη και ενίσχυση της πήξης όπως αποτυπώνεται από τις μετρήσεις της TEG, σε σύγκριση με μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες (age dependent) και τονίζει την ανάγκη θέσπισης ορίων αναφοράς. Τέλος καταλήγει ότι τα cut points που αναφέρονται στην πρόβλεψη αιμορραγικού κινδύνου, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη κλινική πράξη για την εκτίμηση νεογνών με διαταραχή της αιμόστασης (78).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα νεογνά και τα βρέφη που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας, με αποτέλεσμα να απαιτείται συχνά η μετάγγιση παραγώγων αίματος, κάτι που σχετίζεται με αρκετές ανεπιθύμητες συνέπειες. Από την άλλη, οι μικροί αυτοί ασθενείς αντιμετωπίζουν και τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών. Ο Faraoni και οι συνεργάτες του αποφάσισαν να μελετήσουν την επίπτωση

των θρομβωτικών επιπλοκών σε νεογνά και βρέφη < 12 μηνών, που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και χρήζουν μετάγγισης. Τα νεογνά που χειρουργήθηκαν σε επείγουσα βάση και όσα δεν είχαν προσδόκιμο επιβίωσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Ως θρομβωτική επιπλοκή θεωρήθηκε οποιαδήποτε φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση συμπτωματική ή σιωπηρή, από τη στιγμή της εισαγωγής στην καρδιολογική εντατική μονάδα μέχρι τη στιγμή του εξιτηρίου. Πραγματοποιήθηκαν τρεις αιμοληψίες, η μια ως baseline με τη χορήγηση της αναισθησίας, η άλλη τρία λεπτά μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης, και η τελευταία με την εισαγωγή στην εντατική, για τη μέτρηση των παραμέτρων EXTEM και FIBTEM. Από τα 138 νεογνά και βρέφη, τα 12 (9%), εμφάνισαν θρομβοεμβολικές επιπλοκές μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς αυτοί είχαν ένα υπερπηκτικό προφίλ με βάση τις μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας κατά την εισαγωγή τους στη μονάδα. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που εκδήλωσαν θρομβωτικές επιπλοκές, έλαβαν συχνότερα, και με μεγαλύτερη ένταση μεταγγίσεις παραγώγων αίματος. Το υψηλότερο δε ποσοστό θρομβώσεων, διαπιστώθηκε στα νεογνά και βρέφη που έλαβαν συνδυασμό αιμοπεταλίων, κρυοπεπτιδίων και rFVII, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο αιμοπετάλια ή αιμοπετάλια μαζί με κρυοπεπτιδία. Ο πιο ακριβής δείκτης στην πρόβλεψη του θρομβωτικού επεισοδίου φάνηκε να είναι ο MCF > 22mm στο FIBTEM, ειδικά σε σύγκριση με MCF > 69mm στο EXTEM, ή MA > 67mm στο TEG (γράφημα 5).



Γράφημα 5: Μέγιστο εύρος θρόμβου στο EXTEM (A) και FIBTEM (B), στη μέτρηση αναφοράς μετά τη χορήγηση πρωταμίνης και κατά την εισαγωγή στην μονάδα σε παιδιά που δεν έλαβαν κανένα παράγωγο αίματος (Μαύρο), σε παιδιά που έλαβαν μόνο αιμοπετάλια (σκούρο γκρι), αιμοπετάλια και κρυοπεπτιδία (ανοιχτό γκρι), ή αιμοπετάλια + κρυοπεπτιδία + ανασυνδυασμένο ενεργοποιημένο παράγοντα VII (λευκό)

Κλείνοντας, οι συγγραφείς καταλήγουν στη διαπίστωση ότι πράγματι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη χορήγηση παραγώγων αίματος στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης

θρομβωτικών επιπλοκών. Χωρίς τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας είναι πιθανό να λαμβάνουν χώρα περιττές μεταγγίσεις, ακόμη και να χορηγούνται παράγωγα αίματος τα οποία δεν τα χρειάζεται ο ασθενής και στην ουσία αυξάνουν το θρομβωτικό κίνδυνο δίχως να υπάρχει ουσιαστικό θεραπευτικό όφελος (79).

Το ίδιο έτος έρχεται από τους Motta και συνεργάτες μια μελέτη που είχε ως στόχο το καθορισμό ορίων αναφοράς σε πρόωρα νεογνά. Συλλέχθηκε αρχικά ολικό αίμα από 118 πρόωρα νεογνά (<37η εβδομάδα κύησης) τις πρώτες 36 ώρες μετά τη γέννηση τους, από τα οποία τελικά συμπεριλήφθηκαν μόνο τα 65, μετά τα κριτήρια αποκλεισμού που είτε αφορούσαν θάνατο μέσα στις πρώτες 7 ημέρες από τη γέννηση, είτε παρουσία σηψαιμίας (ύποπτης ή επιβεβαιωμένης), είτε θρομβοπενία (Plt < 100.000/μl) ή παρουσία αιμορραγίας. Τα νεογνά στη συνέχεια ταξινομήθηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με την προωρότητα, με τη μια να αποτελείται από 32 νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη των 32 εβδομάδων, και την άλλη από 33 νεογνά με ηλικία κύησης από 33-37 εβδομάδες. Τα νεογνά με την μεγαλύτερη προωρότητα παρουσίαζαν συχνότερα σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ενώ η ομάδα των νεογνών με τη μικρότερη προωρότητα εμφάνιζε σε μεγαλύτερο ποσοστό ελλιποβαρή για την εβδομάδα κύησης νεογνά.

Μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K, α γωνία, MA και LY30 και επιπλέον οι G, CI και TPI που αντικατοπτρίζουν την κινητική και τη σταθερότητα του θρόμβου. Οι τιμές των R, K, α γωνία και MA δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές στους δείκτες TPI και CI, καθώς και υψηλότερες τιμές στο δείκτη G στα μεγαλύτερης ηλικίας πρόωρα, χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Αντίθετα, τα νεογνά με τη μεγαλύτερη προωρότητα εμφάνισαν αυξημένο LY 30, εύρημα στατιστικά σημαντικό ($p=0,038$), και μάλιστα όσο μικρότερη ήταν η ηλικία κύησης τόσο μεγαλύτερη ήταν η τιμή του LY30. Ένα ακόμη στατιστικά σημαντικό εύρημα αποτελεί η συσχέτιση του αριθμού των αιμοπεταλίων με τη α γωνία ($p= 0,023$) και το MA ($p= 0,000$). Τέλος συγκρίθηκαν 24 νεογνά με αιμορραγία, με 94 που δεν εμφάνιζαν κανένα σημείο αιμορραγίας, και τα αποτελέσματα της θρομβοελαστογραφίας ήταν παρόμοια. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε αυτή την περίπτωση δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία κύησης και στο δείκτη LY30 (πίνακας 20).

TEG	Early Preterm (n=32)		Moderate/Late Preterm (n=33)	
	Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
R (min)	3.7	26.5	1.5	28.2
K (min)	1.1	10.1	0.8	13.7
Angle (deg)	21.6	81.2	15.4	89.8
MA (mm)	38.8	69.5	38.6	70.6
LY30 (%)	0	2.8	0	3.2
G (d/sc)	3.196	11.419	3.138	11.662
CI	-3.5	3.8	-4.9	4.5
TPI	4.4	70.3	2.8	64.8

Πίνακας 20: οι ακόλουθες ακραίες τιμές, (Tukey test), δεν αποκλείστηκαν από την ανάλυση: R: 32.2, 38.2 στα moderate/late preterm: G2463, 13481 στα early preterms. MA : 33 στα early preterm; LY30 (%): 0.2, 0.3, 0.5, 2.7, 3.2 and 1.6, 2.4, 4.3, 5.7 στα moderate/late και early preterm αντίστοιχα; CI: -6.4 and - 5.2, - 3.9, - 3.3 στα moderate/late και early preterm αντίστοιχα

Συνοψίζοντας, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι οι περισσότερες παράμετροι της θρομβοελαστογραφίας δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στα πρόωρα νεογνά ανεξάρτητα του βαθμού προωρότητας, ενώ φάνηκε ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην α γωνία και MA με τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Αντίθετα, η μόνη παράμετρος στην οποία διαπιστώθηκε διαφορά ήταν η LY30, η οποία κατέδειξε αυξημένη ινωδόλυση στα νεογνά με τη μεγαλύτερη προωρότητα. Αυτό το εύρημα πιθανόν οφείλεται στο ότι η συγκεκριμένη υποομάδα των νεογνών παρουσίασε σε μεγαλύτερη συχνότητα σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, κάτι που συνδέεται με αυξημένη ινωδόλυση και στους ενήλικες. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά, συμπεριλαμβανομένης και της LY30 ανάμεσα σε νεογνά που αιμορραγούν και σε αυτά που δεν εμφανίζουν αιμορραγία (80).

Επίσης το 2017, έρχεται μια μελέτη από τους Ravh και συνεργάτες, οι οποίοι θέλησαν να διαπιστώσουν αν οι εργαστηριακές μετρήσεις σε ολικό αίμα όπως είναι αυτές της θρομβοελαστομετρίας, αντανακλούν τις σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στην αιμόσταση. Για το σκοπό αυτό μελέτησαν 149 παιδιατρικούς ασθενείς (από 1 ημέρας ως 16 ετών), στους οποίους περιλαμβάνονται 30 νεογνά (23 υγιή και 7 πάσχοντα από καρδιακή νόσο). Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκαν οι συμβατικές εξετάσεις, και επιπλέον θρομβοελαστομετρία και έλεγχος της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (multiplate). Όσον αφορά τη θρομβοελαστομετρία, και με πρόθεση να συγκριθούν τα αποτελέσματα της με αυτά των υπόλοιπων μεθόδων, περιορίστηκαν οι μετρήσεις στον CT για τις EXTEM και INTEM, και του MCF-FIBTEM.

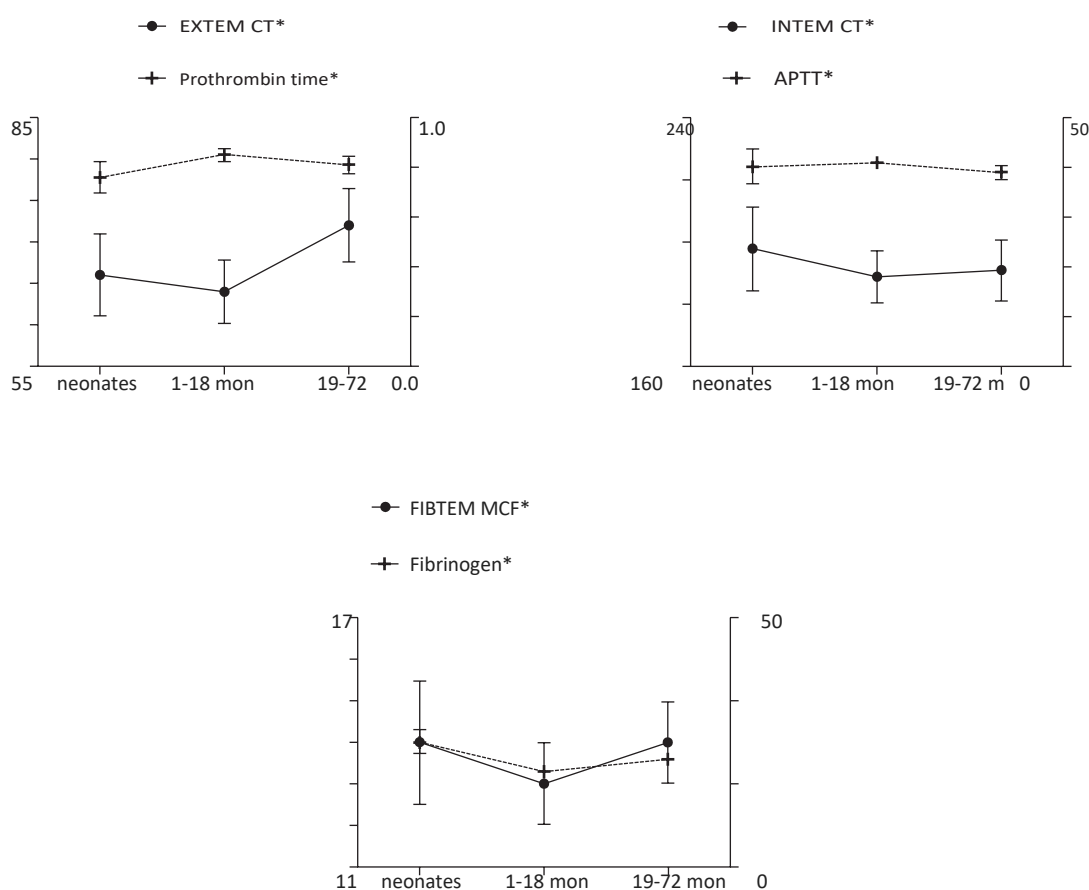
Στη πλειονότητα των εργαστηριακών μετρήσεων παρατηρήθηκαν οι αναμενόμενες μεταβολές που σχετίζονται με την ηλικία, χωρίς όμως να διαπιστώνεται το ίδιο και για τις μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας,

όπου τέτοιου είδους μεταβολή παρατηρήθηκε μόνο για τον CT στην παράμετρο EXTEM (πίνακας 21), αποτέλεσμα το οποίο ήταν συγκρίσιμο και με το PT.

	Neonates (n=30)	1-18 months (n=72)	19-72 mon (n=47)	P
EXTEM CT	64 (59; 68)	62(54; 79)	72 (62; 80)	0.02
INTEM CT	196 (179; 221)	191 (166; 204)	191 (167; 204)	0.51
FIBTEM MCF	41(12; 17)	13(11; 16)	13(10; 16)	0.60

Πίνακας 21: Μετρήσεις ROTEM και συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης στις τρεις ηλικιακές ομάδες

Αντίθετα ο δείκτης CT στο INTEM δε μεταβλήθηκε σε σχέση με την ηλικία, ενώ το APTT παρουσίαζε τις αναμενόμενες ηλικιακές μεταβολές. Το ίδιο ισχύει και για τη σύγκριση που αφορά το MCF με τα επίπεδα του ινωδογόνου (γράφημα 6).



Γράφημα 6: Παράμετροι ROTEM και συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης σε 3 ηλικιακές ομάδες, * $P < 0.05$

Εν κατακλείδι παρατηρήθηκε ότι τα ευρήματα της θρομβοελαστομετρίας δεν μεταβάλλονται με την ηλικία (με εξαίρεση τον CT-EXTEM), αντίθετα με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης. Η εργαστηριακή αυτή

παρατήρηση, συμβαδίζει με την κλινική παρατήρηση που θέλει τα παιδιά να μην ρέπουν ούτε προς την αιμορραγία ούτε προς τη θρόμβωση, ανεξάρτητα με τα αποτελέσματα των συμβατικών εργαστηριακών εξετάσεων. Επίσης, η θρομβοελαστομετρία δεν είναι ακριβής στην εκτίμηση μεμονωμένων παραγόντων της πήξης για αυτό και δεν εμφανίζει μεταβολές όπως οι συμβατικές εργαστηριακές εξετάσεις. Από την άλλη πρέπει κανείς να είναι επιφυλακτικός, διότι η ομάδα ελέγχου της συγκεκριμένης μελέτης εμφανίζει ετερογένεια και πιθανόν χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός συμμετεχόντων προκειμένου να ισχυροποιηθεί η συγκεκριμένη διαπίστωση (81).

Το ίδιο έτος (2017), έρχεται μια μεγάλη μελέτη από τους Σόκου και συνεργάτες, που συμπεριέλαβε υγιή τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά στα οποία έγιναν μετρήσεις ROTEM με ενεργοποιητή της εξωγενούς οδού (EXTEM), σε ολικό αρτηριακό αίμα. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη μέχρι στιγμής μελέτη αφού περιλαμβάνει 198 τελειόμηνα νεογνά (> 37η εβδομάδα) και 84 πρόωρα (< 37η εβδομάδα), τα οποία γεννήθηκαν είτε με φυσιολογικό τοκετό, είτε με καισαρική τομή, η οποία όμως δεν έγινε σε επείγουσα βάση και δεν αφορούσε μαιευτική παθολογία. Όσα νεογνά νοσηλεύτηκαν στη MEN αποκλείστηκαν από τη μελέτη, όπως επίσης και τα πρόωρα που εμφάνισαν RDS μέχρι να είναι σε θέση να αποδεσμευτούν από το μηχανικό αερισμό και να έχουν σταθεροποιηθεί. Τέλος, όλα τα νεογνά με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχής της αιμόστασης δεν συμπεριλήφθηκαν, καθώς και όσα εμφάνισαν σήψη, περιγεννητική ασφυξία, χρωμοσωμική ανωμαλία ή χρειάστηκαν μετάγγιση παραγώγων. Η λήψη αίματος για την εξέταση έγινε τη 2η-3η ημέρα για τα τελειόμηνα, και την 2η-7η για τα πρόωρα, σε συνδυασμό με προγραμματισμένη αιμοληψία.

Μετρήθηκαν οι δείκτες CT, CFT, A10, A20, A30, MCF, LI60 και α γωνία, και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές εκτός από τους A30 και LI60 (πίνακας 22).

	CT	CFT	A10	A20	A30	alpha	MCF	LI60
Full-term	41 (25.9–78)	70 (40–165.2)	58 (39.9–69)	65 (47–78.1)	65 (47.7–79.1)	77 (64.8–83)	66 (41–84.1)	97 (85–100)
Pre-term	44 (32–64.9)	64 (28.4–138.9)	57.5 (37–70.9)	62 (45.1–76.8)	63 (49–78.9)	79 (52.3–85.9)	64 (49.1–83.9)	95 (52.6–100)
p-Value	0.19	0.06	0.90	0.15	0.032	0.45	0.17	0.006

Πίνακας 22: Μετρήσεις EXTEM στα τελειόμηνα (n=198) και στα πρόωρα (n= 84) νεογνά. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος και εύρος αναφοράς (2.5th and 97.5th percentiles)

Συγκεκριμένα, το A30 ήταν χαμηλότερο στα πρόωρα νεογνά σε σχέση με τα τελειόμηνα, και το LI60 είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα

στις δύο ομάδες ($p=0,006$). Επιπλέον παρατηρήθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στο LI60, την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης ($p= 0,002$ και $0,016$ αντίστοιχα). Αντιθέτως δεν βρέθηκε καμία άλλη συσχέτιση ανάμεσα στις υπόλοιπες παραμέτρους της ROTEM και την ηλικία κύησης, το φύλο, το βάρος γέννησης, το είδος του τοκετού ή της υπερχολερυθριναιμίας (πίνακας 23). Το ίδιο ισχύει και για τα νεογνά που εμφάνισαν κατά την παρακολούθησή τους σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Τέλος, παρατηρήθηκε βράχυνση στο CT που αφορούσε τελειόμηνα νεογνά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της κύησης ($p= 0,009$).

	Gestational age		Birth weight		Delivery mode		Gender	
	ρ	p-Value	ρ	p-Value	ρ	p-Value	ρ	p-Value
Full-term								
CT	+ 0.05	0.49	-0.01	0.87	-0.03	0.68	+ 0.01	0.90
A10	+ 0.07	0.31	+ 0.05	0.51	-0.03	0.71	+ 0.08	0.26
A20	+ 0.08	0.29	+ 0.08	0.27	-0.07	0.33	+ 0.06	0.40
A30	+ 0.02	0.76	+ 0.00	0.98	-0.06	0.43	+ 0.06	0.41
CFT	- 0.05	0.46	+ 0.03	0.72	-0.03	0.71	-0.06	0.38
MCF	+ 0.02	0.78	+ 0.03	0.71	-0.10	0.16	+ 0.13	0.08
Alpha	+ 0.06	0.37	-0.05	0.47	-0.01	0.89	+ 0.04	0.58
LI45	+ 0.05	0.48	+ 0.05	0.49	-0.20	0.005	-0.08	0.28
LI60	+ 0.02	0.76	+ 0.03	0.72	-0.07	0.36	-0.07	0.30
Pre-term								
CT	+ 0.21	0.05	+ 0.07	0.55	+ 0.02	0.86	-0.02	0.85
A10	- 0.17	0.11	+ 0.00	0.99	-0.01	0.90	+ 0.04	0.70
A20	- 0.19	0.09	-0.03	0.81	-0.01	0.90	+ 0.07	0.53
A30	- 0.16	0.15	+ 0.01	0.90	-0.01	0.96	+ 0.09	0.43
CFT	+ 0.02	0.85	-0.12	0.26	-0.03	0.82	+ 0.03	0.81
MCF	- 0.17	0.12	+ 0.02	0.84	+ 0.03	0.80	+ 0.07	0.51
Alpha	- 0.21	0.06	-0.04	0.72	-0.04	0.73	+ 0.07	0.56
LI45	- 0.08	0.48	-0.09	0.46	+ 0.09	0.45	+ 0.01	0.94
LI60	- 0.38	0.002	-0.30	0.016	+ 0.13	0.31	+ 0.10	0.41

Πίνακας 23: Συσχέτιση των παραμέτρων EXTEM και της ηλικίας κύησης, του βάρους γέννησης, της μεθόδου τοκετού και του φύλου σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

Σκοπός της μελέτης ήταν να χρησιμοποιηθούν οι μετρήσεις προκειμένου να καθοριστούν τιμές αναφοράς για τα νεογνά, κάτι το οποίο επετεύχθη, και να διαφοροποιηθούν από τις μετρήσεις του ομφάλιου λώρου. Οι συγκεκριμένες μετρήσεις αφορούν αρτηριακό αίμα, το οποίο συλλέχθηκε μετά τον τοκετό και με αυτόν τρόπο ελαχιστοποιείται η πιθανότητα αλλοίωσης των μετρήσεων από τις πιθανές μεταβολές της αιμόστασης κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τέλος, η επιστημονική ομάδα καταλήγει ότι η ουσιαστική διαφορά στα ευρήματα της ROTEM αφορά την

ινωδόλυση, και μάλιστα υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στον LI60 και στην ηλικία κύησης καθώς και το βάρος γέννησης (82).

Η Rizza και οι συνεργάτες της επίσης την ίδια χρονιά (2017), θέλησαν να μελετήσουν την αιμόσταση σε παιδιά μικρότερα των 24 μηνών, τα οποία επρόκειτο να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Οι συγκεκριμένες επεμβάσεις θεωρούνται υψηλού κινδύνου για μετεγχειρητική αιμορραγία τόσο λόγω της φύσης της επέμβασης, όσο και λόγω των ποσοτικών και ποιοτικών ανεπαρειών της αιμόστασης στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης έχουν σημαντικούς περιορισμούς και επηρεάζονται από την ηπαρίνη που χορηγείται για την επέμβαση, για αυτό τα τελευταία χρόνια υπάρχει στροφή προς άλλες μεθόδους εκτίμησης αιμόστασης. Η συγκεκριμένη μελέτη αποσκοπεί στην αναζήτηση των διαφορών ανάμεσα στις μεθόδους εκτίμησης της αιμόστασης, και συγκεκριμένα τη θρομβοελαστογραφία, τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, τη CAT (calibrated automated thrombogram) και τα προπηκτικά μικροσωματίδια (MPs), σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και την ύπαρξη κυάνωσης σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια. Επιπλέον, επιχειρήθηκε η σύγκριση των μετρήσεων των παραπάνω μεθόδων προεγχειρητικά και 12 ώρες μετά από το χειρουργείο.

Οι μετρήσεις αφορούσαν αρτηριακό αίμα, το οποίο συλλέχθηκε αμέσως μετά τη χορήγηση της αναισθησίας, καθώς και μετεγχειρητικά, μετά από 12 ώρες, σε 49 ασθενείς ηλικίας κάτω των 24 μηνών, οι 33 εκ των οποίων ήταν μικρότεροι από 6 μηνών. Μια επιπλέον ταξινόμηση αφορούσε την ύπαρξη κυάνωσης, και έτσι 20 ασθενείς ήταν κυανωτικοί και αντίστοιχα 29 ασθενείς δεν παρουσίαζαν κυάνωση. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν η χρήση αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και η ύπαρξη ηπατικής ανεπάρκειας. Η ομάδα σύγκρισης (control) απαρτιζόταν από υγιή παιδιά της ίδια ηλικίας που δεν λάμβαναν κανενός είδους φαρμακευτική αγωγή και δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό διαταραχής της αιμόστασης, από τα οποία λήφθηκε φλεβικό αίμα. Οι μετρήσεις της θρομβοελαστογραφίας έγιναν με ενεργοποιητή την καολίνη, και μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K, α γωνία, MA, LY30, MA-fib (αντικατοπτρίζει μόνο τη συμμετοχή του ινωδογόνου στο θρόμβο) και G.

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, η ανωριμότητα του αιμοστατικού συστήματος προεγχειρητικά, διαφαίνεται μόνο με την CAT, ενώ η θρομβοελαστογραφία δεν παρουσίαζε αντίστοιχες μεταβολές. Αξίζει να αναφερθεί σε αυτό το σημείο ότι οι μετρήσεις της θρομβοελαστογραφίας και της CAT δεν πραγματοποιήθηκαν ταυτόχρονα, κάτι που αποδυναμώνει τη μεταξύ τους σύγκριση. Στις μετεγχειρητικές μετρήσεις σχεδόν όλες οι μέθοδοι φαίνεται να εμφανίζουν σύμπνοια, με ευρήματα

τα οποία δείχνουν επιδείνωση της αιμόστασης, και συγκεκριμένα η θρομβοελαστογραφία ανέδειξε ότι τα αιμοπετάλια και η δημιουργία ινώδους επηρεάστηκαν περισσότερο από τη δημιουργία θρομβίνης (CAT). Από την άλλη, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα σε κυανωτικούς και μη ασθενείς.

Συνοψίζοντας οι ερευνητές κατέληξαν ότι τα ευρήματα της θρομβοελαστογραφίας σε αντίθεση με της CAT, δεν εξαρτώνται από την ηλικία. Από την άλλη μετεγχειρητικά τόσο η TEG όσο και η CAT ανέδειξαν διαταραχή της αιμόστασης μέχρι και 12 ώρες μετεγχειρητικά παρά τη χορήγηση παραγώγων αίματος, κάτι που οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν (83).

Η περιγεννητική υποξία συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω διαταραχών της αιμόστασης, που προκαλούνται εκτός των άλλων και από την επίδραση της μειωμένης παροχής οξυγόνου και κατ' επέκταση δυσλειτουργίας, του μυελού των οστών και του ήπατος. Συνεπώς επηρεάζεται η σύνθεση των παραγόντων της πήξης καθώς και η παραγωγή και λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία να παρουσιάζονται με πρώτη εκδήλωση την αιμορραγία. Η Konstantinidi και συνεργάτες, θέλησαν να καταγράψουν με τη βοήθεια της θρομβοελαστομετρίας τα αιμοστατικά προφίλ νεογνών με περιγεννητική υποξία ή περιγεννητική ασφυξία τις πρώτες 5 ημέρες της ζωής. Μετρήθηκαν επομένως οι παράμετροι CT, CFT, MCF και α γωνία, σε 100 νεογνά με ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 36 εβδομάδων, τα οποία χωρίστηκαν σε δυο υποομάδες με τη μια να περιλαμβάνει 93 νεογνά με ήπια περιγεννητική υποξία και την άλλη 7 νεογνά με περιγεννητική ασφυξία. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα 197 υγιών νεογνών (πίνακας 24).

	Healthy Newborns (n=197)	Stress (n=93)	Asphyxia (n=7)	P-value
CT (sec)	44.58	45	101.57	0.000
CFT (sec)	78.7	81.25	222.71	0.000
MCF(mm)	65.25	63.63	55.57	0.074
Alpha	76.6	76.5	69.8	0.087

Πίνακας 24: Σύγκριση των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας ανάμεσα στις ομάδες

Διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα των νεογνών με την περιγεννητική ασφυξία οι δείκτες CT και CFT ήταν υψηλότεροι σε σχέση με τα νεογνά με την ήπια περιγεννητική υποξία. Αξίζει να αναφερθεί σε αυτό το σημείο ότι ο δείκτης MCF δεν παρουσίασε διαφορά ανάμεσα στις δύο υποομάδες. Συνοψίζοντας, η ομάδα καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο

σχηματισμός και η σταθερότητα του θρόμβου επηρεάζονται στα νεογνά με υποξία ή ασφυξία σε σύγκριση με τα υγιή· επίσης παρατηρήθηκε ότι το αιμοστατικό προφίλ των νεογνών με ασφυξία είναι περισσότερο επηρεασμένο από των νεογνών με ήπια περιγεννητική υποξία (84).

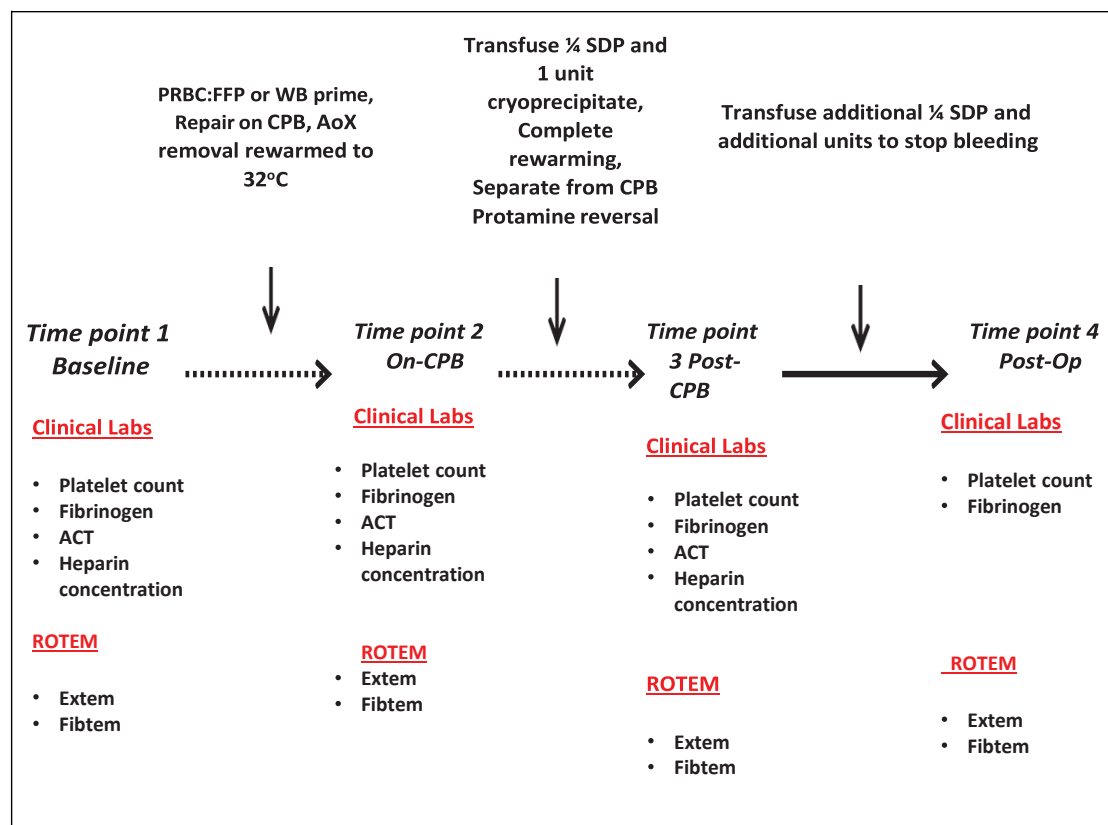
Ο Ghirardello και οι συνεργάτες του το επόμενο έτος, θέλησαν να μελετήσουν την επαναληψιμότητα των μετρήσεων της θρομβοελαστογραφίας, ώστε να καθοριστεί αν η μέτρηση πρέπει να γίνεται μια φορά ή αν η κάθε εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται εις διπλούν. Η συγκεκριμένη μελέτη περιλάμβανε 100 νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1.500gr). Το δείγμα ήταν αρτηριακό ή φλεβικό ολικό αίμα, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα, το οποίο συλλέχθηκε την 1η, 3η-5η, τη 10η και 30η ημέρα της ζωής των νεογνών παράλληλα με προγραμματισμένες αιμοληψίες. Ο αναλυτής που χρησιμοποιήθηκε είχε δύο κανάλια και έτσι οι διπλές μετρήσεις διενεργούνταν ταυτόχρονα. Μετρήθηκαν οι R, K και MA σε ένα σύνολο 228 διπλότυπων.

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που ασχολείται με την επαναληψιμότητα των μετρήσεων της θρομβοελαστογραφίας, και κατέδειξε σε γενικές γραμμές ικανοποιητικό βαθμό συμφωνίας ανάμεσα στις μετρήσεις, αφού για κάθε παράμετρο ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν κάτω από 10% (κλινικά αποδεκτό), με μοναδική εξαίρεση το υψηλότερο τεταρτημόριο του K όπου ο CV ήταν 15%. Αντίθετα ο συντελεστής μεταβλητότητας για το MA εμφάνισε σταδιακή μείωση στο 2ο, 3ο, και 4ο τεταρτημόριο. Η διαφορά αυτή πιθανόν οφείλεται σε προαναλυτικά σφάλματα, όπως είναι το χειροκίνητο πιπετάρισμα, η δυσκολία λήψης αίματος στα ελλιποβαρή νεογνά που αυξάνουν την αιμόλυση και το shear stress στο δείγμα. Σε αντίστοιχη μελέτη σε ενήλικες η μεταβλητότητα ανάμεσα στα ζεύγη ήταν μικρότερη. Η τιμή του MA εξαρτάται από το ινωδογόνο και τα αιμοπετάλια. Στα νεογνά μετρήθηκε το ινωδογόνο και ήταν φυσιολογικό, άρα η απόκλιση στο MA πιθανόν αποδίδεται είτε στον αριθμό είτε στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ο συγκεκριμένος δείκτης, βέβαια, εμφανίζει υψηλή μεταβλητότητα ειδικά όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται στα χαμηλότερα φυσιολογικά επίπεδα και σε αυτές τις περιπτώσεις θα ήταν χρήσιμο και ένα δεύτερο ίχνος της θρομβοελαστογραφίας.

Ο Ghirardello και οι συνεργάτες του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μια μόνο μέτρηση αρκεί, και μόνο σε περιπτώσεις χαμηλού MA θα ήταν χρήσιμη και δεύτερη για πιο αξιόπιστο αποτέλεσμα προκειμένου να ληφθούν αποφάσεις για τη θεραπεία. Βέβαια η χρήση του μηχανήματος πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο προσωπικό και κατά προτίμηση να χρησιμοποιείται ο ίδιος αναλυτής, διότι διαφορετικά πιθανόν να αυξάνεται η μεταβλητότητα και κατ'επέκταση μειώνεται η επαναληψιμότητα της μεθόδου. Αν πληρούνται οι συγκεκριμένες

προϋποθέσεις, μια μέτρηση είναι αρκετή και αξιόπιστη για την εξαγωγή ασφαλών συμπεράσματος (85).

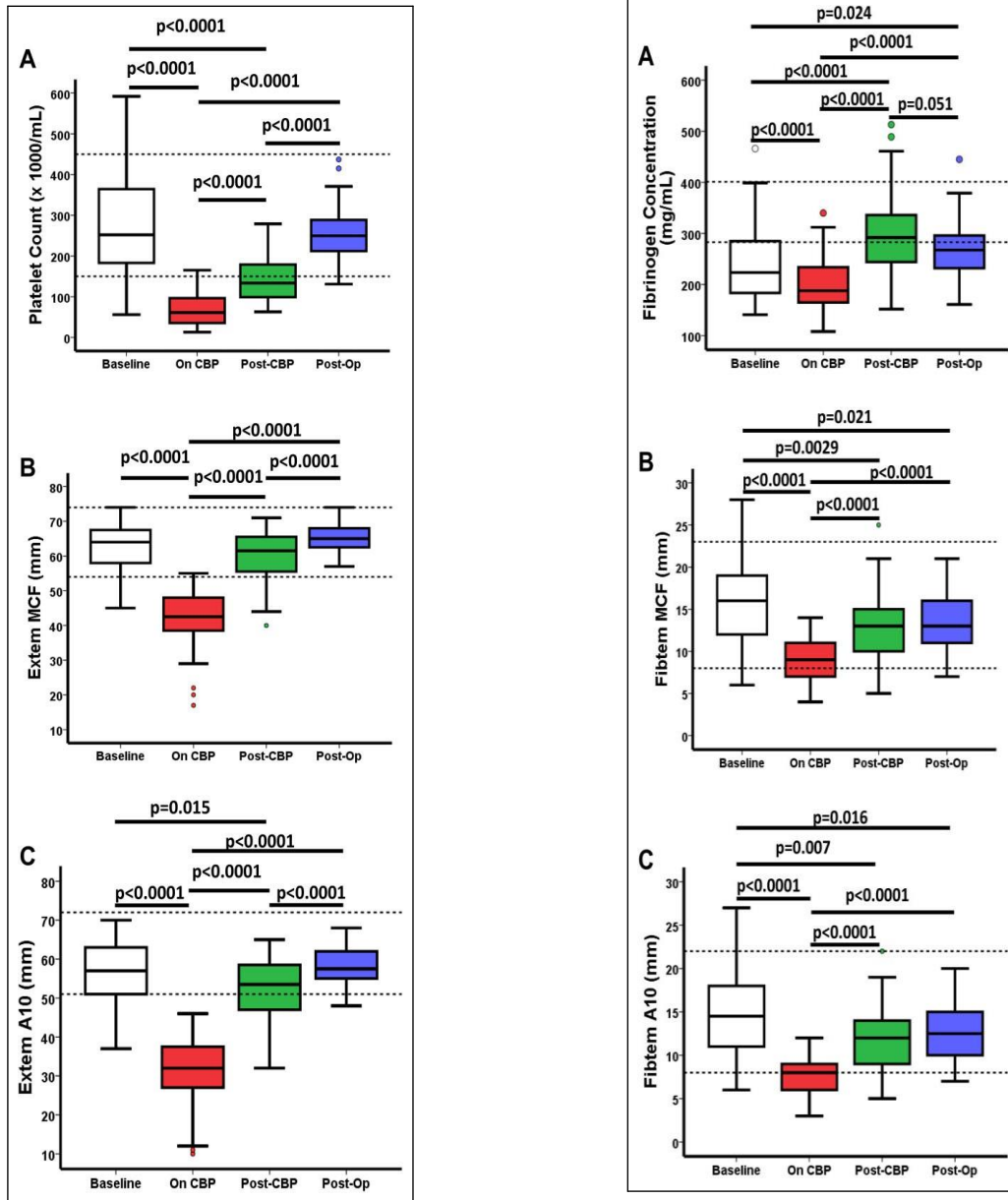
Ο Scott και οι συνεργάτες του το 2018 δημοσίευσαν μια μελέτη για τη χρήση της ROTEM σε νεογνά κατά τη διάρκεια του CPB, θέλοντας να διαπιστώσουν τη συνεισφορά της μεθόδου στη πρόβλεψη της θρομβοπενίας και της υποινωδογοναιμίας. Είναι γνωστό ότι στους ενήλικες η χρήση της ROTEM στην καθοδήγηση των μεταγγίσεων, οδηγεί σε μείωση των χορηγούμενων παραγώγων αίματος, ενώ αντίθετα τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τα νεογνά είναι περιορισμένα. Η γρήγορη και ακριβής εκτίμηση του αιμοστατικού μηχανισμού που παρέχει η ROTEM, θα μπορούσε πιθανόν να κατευθύνει τις μεταγγίσεις και να διευκολύνει την αποκατάσταση της αιμόστασης των νεογνών κατά το CPB. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της συγκέντρωσης του ινωδογόνου με τις μετρήσεις της ROTEM, σε νεογνά τα οποία αντιμετωπίζονται με ένα καθιερωμένο πρωτόκολλο μετάγγισης αιμοπεταλίων και κρυοπεπτιδίων πριν την έξοδο τους από το CPB. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η ROTEM αφενός μπορεί να προβλέψει την θρομβοπενία και την υποινωδογοναιμία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, αφετέρου αντανακλά τη βελτίωση των μετρήσεων αυτών μετά τη μετάγγιση με βάση το πρωτόκολλο. Το πρωτόκολλο των μεταγγίσεων και οι χρόνοι συλλογής αίματος παρουσιάζονται στο γράφημα 7.



Γράφημα 7: Διάγραμμα ροής με τις χρονικές στιγμές συλλογής του δείγματος και δείγματα που συλλέχθηκαν. Συλλογή πριν την τομή (Baseline), μετά την επιδιόρθωση και επαναθέρμανση και πριν την αποδέσμευση των ασθενών από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB; On CPB), μετά την απομάκρυνση από το CPB και την μετάγγιση των αιμοπεταλίων (Post-CPB), κατά την εισαγωγή στην μονάδα εντατικής θεραπείας (Post-Op). Δείγματα για συμβατικό εργαστηριακό έλεγχο και μετρήσεις ROTEM λήφθηκαν σε κάθε χρονική στιγμή

Οι μετρήσεις των αιμοπεταλίων, του ινωδογόνου και της ROTEM, πραγματοποιήθηκαν σε τέσσερις φάσεις. Υπήρχε μια αρχική μέτρηση αναφοράς (baseline), μια μέτρηση On-CPB (πριν τη χορήγηση αιμοπεταλίων και κρυσταλλοειδών), μια μέτρηση Post-CPB (μετά την επαναθέρμανση, τη χορήγηση των παραγώγων, της πρωταμίνης και της εξόδου από το CPB), και μια τελευταία Post-Op, δηλαδή με την εισαγωγή στην εντατική καρδιολογική μονάδα. Εκτός από το exTEM και fibTEM στη συγκεκριμένη μελέτη αναφέρεται και ο όρος Pltem, ο οποίος είναι ειδικός για τα αιμοπετάλια και προκύπτει αφαιρώντας από τον exTEM τον fibTEM. Οι μετρήσεις της ROTEM που καταγράφηκαν ήταν το A10 και ο MCF, ενώ τα αποτελέσματα δεν χρησιμοποιήθηκαν για τη λήψη κλινικών και θεραπευτικών αποφάσεων. Ως τιμές αναφοράς για τις μετρήσεις της ROTEM, αποτέλεσαν αυτές της μελέτης του Oswald, και συνολικά συμμετείχαν στην έρευνα 44 νεογνά με μέση ηλικία 7 ημέρες.

Όσον αφορά τα αιμοπετάλια και το Extem, οι baseline τιμές του αριθμού τους, του A10-Extem και του MCF-Extem ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, παρουσίασαν όμως σημαντική μείωση και μάλιστα κάτω του φυσιολογικού, στις μετρήσεις On-CPB. Λίγο πριν την έξοδο όμως από το CPB, οι τιμές βελτιώθηκαν σημαντικά, λόγω της προγραμματισμένης χορήγησης αιμοπεταλίων. Η επακόλουθη χορήγηση πρωταμίνης και η επιπρόσθετη χορήγηση αιμοπεταλίων είχαν ως αποτέλεσμα την εξομάλυνση και την επιστροφή εντός φυσιολογικών και των τριών δεικτών. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με το A10-Extem και το A10-Pltem, και μάλιστα αναφέρεται ότι τιμή A10 > 46.5mm στο Extem και A10 > 37,5mm στο Pltem ήταν δηλωτικοί αριθμού αιμοπεταλίων >100.000/μL. Η παραπάνω διαπίστωση ισχύει και για τη φάση On-CPB, στην οποία τα νεογνά έχουν λάβει ηπαρίνη (γράφημα 8).



Γράφημα 8: Ο αριθμός αιμοπεταλίων και οι μετρήσεις Extrem μειώθηκαν συγκριτικά με τις μετρήσεις αναφοράς στα νεογνα με CPB και ομαλοποιήθηκαν μετά την μετάγγιση των αιμοπεταλίων. Τα επίπεδα ινωδογόνου και οι μετρήσεις Fibtem μειώθηκαν συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς στα νεογνά με CPB και αυξήθηκαν φτάνοντας τις τιμές αναφοράς μετά τη χορήγηση κρυοπεπτιδίων (baseline: white)

Η συγκέντρωση αναφοράς του ινωδογόνου από την άλλη, ήταν κάτω από τα φυσιολογικά όρια, ενώ οι A10-Fibtem και MCF-Fibtem ήταν εντός φυσιολογικών. Στη φάση On-CPB και οι τρεις δείκτες μειώθηκαν σημαντικά, αλλά οι παράμετροι της θρομβοελαστομετρίας παρέμειναν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Η χορήγηση κρυοπεπτιδίων αμέσως πριν την έξοδο του CPB οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και των μετρήσεων στο Fibtem, με αποτέλεσμα όλοι οι δείκτες να είναι εντός των φυσιολογικών στη φάση Post-CPB. Τα

επίπεδα του ινωδογόνου στις φάσεις Post-CPB και Post-Op ήταν σαφώς υψηλότερα από τα επίπεδα αναφοράς, ενώ οι μετρήσεις στο Fibtem αν και ήταν μέσα στα όρια ήταν χαμηλότερες από τις baseline τιμές. Οι μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας στην περίπτωση αυτή παρουσίασαν μέτρια συσχέτιση με τη συγκέντρωση του ινωδογόνου (A10-Fibtem >9.5mm προγνωστικός δείκτης για επίπεδα ινωδογόνου >200mg/dL).

Συμπερασματικά, τα επίπεδα A10 της ROTEM παρουσίασαν ικανοποιητική ειδικότητα και ευαισθησία για την πρόβλεψη της θρομβοπενίας και της υποϊνωδογοναιμίας, ακόμη και υπό ηπαρίνη, κατά τη διάρκεια του CPB. Επιπλέον, η χορήγηση των αιμοπεταλίων εξομάλυνε τις μετρήσεις μέχρι τη στιγμή της εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Τέλος, η χορήγηση κρυοπεπτιδίων αύξησε τα επίπεδα του ινωδογόνου και των σχετικών με αυτό μετρήσεων στη θρομβοελαστομετρία, φτάνοντας τις τιμές κοντά στις τιμές αναφοράς μέχρι τη στιγμή της εξόδου από το CPB. Ο δείκτης A10 είναι προτιμότερος από τον MCF, διότι παρέχει ταχύτερα αποτέλεσμα. Συνολικά η θρομβοελαστομετρία φαίνεται να αποτελεί υποσχόμενη μέθοδο για τη στρατηγική των μεταγγίσεων στα νεογνά που υποβάλλονται σε CPB, με αποτέλεσμα τη μείωση των ανεπιθύμητων επιπλοκών τους (86).

Μέσα στο 2018 υπάρχει μια ακόμη μελέτη από τον ίδιο ερευνητή, αυτή τη φορά όμως αφορά υγιή τελειόμηνα νεογνά, από τα οποία λήφθηκε αίμα από τον ομφάλιο λώρο μέσα σε δέκα λεπτά από τη γέννηση. Η διάρκεια της μελέτης ήταν από τον 11/2015 ως τον 05/2016 και αρχικά αφορούσε 51 νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και 66 τα οποία γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Η σκέψη ήταν ότι τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμα σε δεύτερο χρόνο ως όρια αναφοράς, ακόμη και για σύγκριση με πρόωρα νεογνά. Επιπλέον, οι ερευνητές θέλησαν να διαπιστώσουν αν η μέθοδος του τοκετού αντανακλάται στα αποτελέσματα της TEG, διότι αν και εφόσον ο φυσιολογικός τοκετός δεν έχει επίδραση στο αιμοστατικό προφίλ όπως αυτό παρουσιάζεται μέσω της θρομβοελαστογραφίας, τότε η αιμόσταση του νεογνού αντικατοπτρίζει και την αιμόσταση του εμβρύου.

Στη μελέτη συμμετείχαν τελικά 50 τελειόμηνα νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό, και 50 που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, μετά τον αποκλεισμό για τεχνικούς και ιατρικούς λόγους των υπολοίπων. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν μόνο από ένα εκπαιδευμένο τεχνικό υγείας, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα μεταβλητότητας, και όλες έγιναν εις διπλούν ώστε να διασφαλιστεί όσο το δυνατόν περισσότερο το αποτέλεσμα. Όλα τα νεογνά που συμμετείχαν είχαν ηλικία κύησης από 37 ως 41 εβδομάδες και 6 ημέρες. Δεν υπήρχε καμία επιπλοκή που να

αφορά είτε τη μητέρα, είτε το έμβρυο, είτε τον τοκετό. Ο φυσιολογικός τοκετός ήταν αυτόματος, και η καισαρική τομή έγινε σε έδαφος δυστοκίας και όχι άλλης μαιευτικής επιπλοκής. Το δείγμα αίματος του ομφάλιου λώρου συλλέχθηκε εντός δέκα λεπτών από τη γέννηση, χρησιμοποιήθηκε ως ενεργοποιητής η καολίνη και ως αντιπηκτικό τα κίτρικα, και μετρήθηκαν οι παράμετροι R, K, MA, α γωνία και LY30.

Η συγκεκριμένη μελέτη παρέχει τιμές αναφοράς για υγιή τελειόμηνα νεογνά και διαπιστώνει ότι ο τρόπος του τοκετού δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα της θρομβοελαστογραφίας, συνεπώς δεν επιδρά στη νεογνική αιμόσταση (πίνακας 25). Επίσης παρατηρήθηκε μια σχετική υπερπηκτικότητα στα νεογνά με μείωση στους R και K σε σύγκριση με τους ενήλικες. Αυτό το προθρομβωτικό προφίλ των νεογνών πιθανόν παρέχει προστασία από τον κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας σε περίπτωση τραυματισμού κατά τον τοκετό. Επιπρόσθετα οι χαμηλές τιμές του LY30 (<2% clot lysis) των νεογνών αποσκοπούν στη διατήρηση της σταθερότητας του θρόμβου σε αντίστοιχη περίπτωση.

	Vaginal Delivery	Cesarean Delivery	P-value	Total Deliveries
R (minutes)	5.41 ± 1.34	5.51 ± 1.74	0.744	5.46 ± 1.55
K (minutes)	1.62 ± 0.75	1.52 ± 0.47	0.418	1.57 ± 0.63
A (degrees)	65.39 ± 8.77	64.15 ± 4.61	0.053	63.60 ± 9.26
MA (millimeters)	65.86 ± 5.81	64.01 ± 4.42	0.108	65.01 ± 5.29
Ly30 (percent)	1.40 ± 1.18	2.44 ± 3.51	0.051	1.92 ± 2.66

Πίνακας 25: Δεδομένα TEG στα νεογνά. Παρουσιάζονται αποτελέσματα από 50 νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό, 50 με καισαρική τομή και 100 ολικά δείγματα. Το εύρος περιλαμβάνει μια σταθερή απόκλιση. P<0.01 στατιστικά σημαντικό.

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η γρήγορη συλλογή του αίματος μετά τον τοκετό, και η συμμετοχή μόνο υγιών νεογνών με φυσιολογικά APGAR σκορ, αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση της πιθανότητας οξείδωσης, η οποία επηρεάζει τα αποτελέσματα της TEG. Παρ'όλα αυτά, εκτιμούν ότι το πλέον σωστό θα ήταν η δυνατότητα μέτρησης αερίων αίματος και αναγνωρίζουν αυτό τον περιορισμό στη μελέτη τους (87).

Η Sokou και οι συνεργάτες της, γνωρίζοντας ότι ένας στους τέσσερις θανάτους στα νεογνά οφείλεται σε σήψη και ότι η έγκαιρη διάγνωση είναι ουσιώδης, θέλησαν να διερευνήσουν τη χρησιμότητα της θρομβοελαστομετρίας στην πρώιμη ανίχνευση της. Στους ενήλικες η μέθοδος φαίνεται να έχει προγνωστική αξία βελτιώνοντας την έκβαση, ενώ στα νεογνά τα αντίστοιχα δεδομένα είναι ελάχιστα. Για το σκοπό αυτό έλαβαν αρτηριακό αίμα από 91 συνολικά νεογνά πρόωρα και τελειόμηνα, με επιβεβαιωμένη ή πιθανή σήψη, ενώ 274 υγιή νεογνά από προηγούμενη μελέτη του τμήματος χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση. Τα

υπό εξέταση νεογνά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με την πρώτη (group A) να περιλαμβάνει νεογνά με επιβεβαιωμένη σήψη, και τη δεύτερη (group B) νεογνά με πιθανή σήψη. Η πρώτη ομάδα χωρίστηκε επιπλέον σε δύο υποομάδες ανάλογα με την παρουσία κλινικής αιμορραγίας.

Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της σήψης απαιτούνταν τρία ή περισσότερα κλινικά συμπτώματα ή πάνω από δύο εργαστηριακά ευρήματα σε συνδυασμό με θετική καλλιέργεια αίματος ή μόνο θετική καλλιέργεια αίματος. Συνεπώς, το group A αποτελούνταν από 35 νεογνά που πληρούσαν τα κριτήρια, ενώ το group B απαρτιζόταν από 56 νεογνά. Τέλος, 11 νεογνά εμφάνισαν περισσότερα του ενός σηπτικά (ή ύποπτα για σήψη) επεισόδια. Τα χαρακτηριστικά του υπό εξέταση πληθυσμού παρουσιάζονται στον πίνακα 26.

	<i>Healthy controls</i>	<i>Suspected sepsis</i>	<i>Sepsis</i>	<i>p value</i>
Gestational age (w)	38 (36-39)	38 (34.5-39)	32 (29-39)	< 0.001
Body weight (gr)	3000 (2550-3400)	3000 (2155-3300)	1710 (1080-3100)	< 0.001
Gender (female %)	147 (53.6%)	20 (35.7%)	14 (40%)	0.025
Premature (%)	79 (28.8%)	21 (37.5%)	21 (60%)	0.001
Cesarean section(%)	144 (52.6%)	36 (64.3%)	26 (74.3%)	0.022
Maternal med. (%)	13 (4.7%)	4 (7.1%)	4 (11.4%)	0.25
Maternal dis (%)	59 (21.5%)	11 (19.6%)	12(34.3%)	0.20
RDS (%)	-	29 (51/8%)	22 (62.9%)	0.30
IVH (%)	-	7 (12.5%)	4 (11.4%)	0.88
Necrotizing enterocolitis (%)	-	4 (7.1%)	3 (8.6%)	0.78

Πίνακας 26: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού υπό εξέταση.

Την πρώτη ημέρα της σήψης ή της πιθανής σήψης αντίστοιχα, πραγματοποιήθηκε η αιμοληψία αρτηριακού αίματος με αντιπηκτικό κιτρικά, προκειμένου να διενεργηθεί η θρομβοελαστομετρία με ενεργοποιητή της εξωγενούς οδού (EXTEM), και καταγράφηκαν οι παράμετροι CT, CFT, MCF, A10, A20, A30, α γωνία και Ly45 και Ly60. Τα σηπτικά νεογνά παρουσίασαν παράταση στο CT και CFT με ταυτόχρονη μείωση στον MCF, A10, A20 και A30 σε σύγκριση με τα υγιή νεογνά αλλά και με τα νεογνά με την πιθανή σήψη. Επιπρόσθετα, τα σηπτικά νεογνά με την κλινικά έκδηλη αιμορραγία εμφάνισαν ακόμη περισσότερο υποπηκτικό προφίλ σε σχέση με τα αντίστοιχα δίχως αιμορραγία. Παρ' όλα αυτά, τα τελευταία είχαν επίσης υποπηκτικό προφίλ στη θρομβοελαστομετρία όταν συγκρίθηκαν με τα νεογνά με την πιθανή σήψη. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι τα νεογνά με την πιθανή σήψη εμφάνισαν σημεία υπερπηκτικότητας (A10, α γωνία και CFT συμβατά), και οι συγκεκριμένες μετρήσεις διέφεραν από αυτές των υγιών νεογνών (πίνακας 27).

	CT	CFT	A10	A20	A30	Alpha	MCF	LI45	LI60
Healthy controls (C)	41.5 (37–51) (n = 274)	69 (54–87) (n = 274)	58 (53–63) (n = 274)	64 (59–68) (n = 274)	65 (60–69) (n = 274)	78 (74–81) (n = 274)	66 (60–71) (n = 274)	98 (97–99) (n = 265)	97 (94–99) (n = 256)
Suspected sepsis (SS)	45.5 (39–51) (n = 60)	57.5 (43–79) (n = 60)	60.5 (53.5–68.5) (n = 60)	65 (59–72) (n = 60)	66.5 (61.5–72) (n = 56)	81 (77–82) (n = 60)	69.5 (60–75) (n = 60)	97 (95–100) (n = 42)	95.5 (94–100) (n = 34)
Sepsis (S)	51.5 (46–70.5) (n = 44)	110.5 (59–306) (n = 44)	49 (27–62.5) (n = 44)	56 (33–67) (n = 42)	55 (39.5–68.5) (n = 36)	78 (72–81) (n = 43)	58.5 (52–71) (n = 44)	98 (96–100) (n = 30)	97 (93–100) (n = 23)
<i>p</i> value	All < 0.001 C vs S < 0.001 S vs SS < 0.001 SS vs C 0.193	All < 0.001 C vs S < 0.001 S vs SS < 0.001 SS vs C 0.003	All < 0.001 C vs S < 0.001 S vs SS < 0.001 SS vs C 0.014	All < 0.001 C vs S < 0.001 S vs SS < 0.001 SS vs C 0.126	All < 0.001 C vs S 0.001 S vs SS 0.001 SS vs C 0.094	All < 0.001 C vs S 0.887 S vs SS 0.021 SS vs C < 0.001	All 0.011 C vs S 0.021 S vs SS 0.009 SS vs C 0.078	All 0.665	All 0.777
Sepsis with HD (S+)	67.5 (49.5–110.5) (n = 20)	254 (85.5–378.5) (n = 20)	27.5 (25–57) (n = 20)	39 (29.5–64) (n = 20)	55 (35–64) (n = 18)	76 (61–81) (n = 20)	55 (39.5–64) (n = 20)	97 (95–100) (n = 14)	94 (93–100) (n = 11)
<i>p</i> value	All < 0.001 C vs S+ < 0.001 S+ vs SS < 0.001 S+ vs S– 0.021	All < 0.001 C vs S+ < 0.001 S+ vs SS < 0.001 S+ vs S– 0.007	All < 0.001 C vs S+ < 0.001 S+ vs SS < 0.001 S+ vs S– 0.020	All < 0.001 C vs S+ < 0.001 S+ vs SS < 0.001 S+ vs S– 0.047	All < 0.001 C vs S+ < 0.001 S+ vs SS < 0.001 S+ vs S– 0.229	All < 0.001 C vs S+ 0.280 S+ vs SS 0.009 S+ vs S– 0.002	All < 0.001 C vs S+ < 0.001 S+ vs SS < 0.001 S+ vs S– 0.033	All 0.669	All 0.694
Sepsis without HD (S–)	47.5 (46–57.5) (n = 24)	82 (51–131) (n = 24)	51 (43.5–65.5) (n = 24)	58.5 (49–69) (n = 22)	58 (43–70) (n = 18)	79 (74.5–83) (n = 24)	66.5 (55.5–75.5) (n = 24)	97.5 (97.5–100) (n = 16)	98 (93.5–100) (n = 12)
<i>p</i> value	All 0.016 C vs S– 0.008 S– vs SS 0.047	All 0.005 C vs S– 0.219 S– vs SS 0.030	All 0.008 C vs S– 0.067 S– vs SS 0.015	All 0.049 C vs S– 0.064 S– vs SS 0.028	All 0.084 C vs S– 0.176 S– vs SS 0.085	All < 0.001 C vs S– 0.267 S– vs SS 0.244	All 0.215 S– vs SS	All 0.599	All 0.662

Πίνακας 27: EXTEM παράμετροι ανάλογα με την ομάδα ελέγχου και την αιμορραγική διάθεση. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος με διατεταρτομοριακό εύρος

Τα σηπτικά επομένως νεογνά εμφανίζουν υποπηκτικότητα στη ROTEM· συγκεκριμένα, οι παράμετροι CT και CFT ήταν επηρεασμένοι σε σύγκριση τόσο με τα υγιή όσο και με τα νεογνά που είχαν μεν ενδείξεις λοίμωξης αλλά δεν ήταν σηπτικά. Το μεγαλύτερο ποσοστό των σηπτικών νεογνών ήταν πρόωρα, άρα θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η προωρότητα ευθύνεται για τις μεταβολές στη θρομβοελαστομετρία και όχι η σήψη. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν όμως ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει

στην προκειμένη περίπτωση, διότι σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη τους όπου συγκρίθηκαν υγιή πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις μετρήσεις που να αποδίδονται στην προωρότητα. Η υποπηκτικότητα στα νεογνά με σήψη ήταν ακόμη πιο έντονη όταν συνυπήρχε αιμορραγική διάθεση.

Αντίθετα, τα νεογνά με πιθανή σήψη παρουσίασαν υπερπηκτικότητα σε σύγκριση με τα υγιή, κάτι που πιθανόν αποδίδεται στην ενεργοποίηση προπηκτικών παραγόντων λόγω τοπικής φλεγμονής, η οποία οδηγεί σε υπερπηκτικότητα που αντισταθμίζεται και δεν οδηγεί σε κατανάλωση των παραγόντων της πήξης στα νεογνά που δεν είναι σηπτικά. Είναι βέβαια σημαντική και η χρονική στιγμή της λήψης του αίματος για τη μέτρηση, διότι η σήψη είναι μια δυναμική διαδικασία και οι μετρήσεις μεταβάλλονται ανάλογα με το χρόνο. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με μελέτες που αναφέρονται σε ενήλικες με σήψη, στη συγκεκριμένη δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές της ινωδόλυσης.

Η σαφής ανίχνευση της υποπηκτικότητας στα νεογνά με αρχόμενη σήψη, πιθανόν να οφείλεται στη θρομβοπενία αλλά και στον επηρεασμό της ηπατικής λειτουργίας που επιδρά στη διαταραχή της σύνθεσης των παραγόντων, και μπορεί να αποτελεί σύμμαχο στην πρόωμη διάγνωση της σήψης. Επιπλέον, ο βαθμός της υποπηκτικότητας φαίνεται να είναι ανάλογος με τη βαρύτητα της σήψης. Τέλος, οι παράμετροι της ROTEM που παρουσίασαν ισχυρή συσχέτιση με την υποπηκτικότητα και την αιμορραγική διάθεση, συσχετίζονται άμεσα και με τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Παρ' όλα αυτά η μέτρηση μόνο των αιμοπεταλίων δεν προσφέρει πληροφορίες για τη δευτερογενή αιμόσταση και τη σταθερότητα του θρόμβου και για αυτό η συνδρομή της θρομβοελαστομετρίας πιθανόν να είναι πολύτιμη στη διάγνωση και τη πρόγνωση της σήψης στα νεογνά. Οι συγγραφείς, ωστόσο, αναφέρουν ότι είναι αναγκαία η συμμετοχή μεγαλύτερου αριθμού νεογνών, καθώς και οι διαδοχικές μετρήσεις, μιας και η σήψη αποτελεί δυναμική διαδικασία που μεταβάλλεται ταχέως (88).

Η πιο πρόσφατη μελέτη στη βιβλιογραφία έρχεται επίσης από τους Σόκου και συνεργάτες στο τρέχον έτος, και αφορά ελλιποβαρή για την ηλικία κύησης νεογνά (SGA) και την εκτίμηση του αιμοστατικού προφίλ τους με τη βοήθεια της θρομβοελαστομετρίας. Η συγκεκριμένη ομάδα των νεογνών έχει αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσει διαταραχές της αιμόστασης κυρίως λόγω δυσλειτουργίας του ήπατος, πολυκυτταραιμίας και θρομβοπενίας, που αποδίδονται στη μεγάλης διάρκειας ενδομήτρια υποξία. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 18 μήνες και συμμετείχαν τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν νεογνά με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διαταραχής, νεογνά με υποψία ή επιβεβαιωμένη χρωμοσωμική ανωμαλία

και νεογνά με σήψη, περιγεννητική ασφυξία και περιγεννητική απώλεια αίματος. Τέλος, αποκλείστηκαν όσα νεογνά παρουσίασαν τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο ή χρειάστηκαν μετάγγιση, ενώ όλα τα νεογνά έλαβαν βιταμίνη Κ μετά τον τοκετό και η παρακολούθησή τους διήρκησε μέχρι την ηλικία των 18 μηνών.

Δημιουργήθηκαν επομένως δύο ομάδες, με τη μια να αποτελείται από νεογνά με χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης και την άλλη από νεογνά με φυσιολογικό βάρος για την ηλικία κύησης. Η αιμοληψία έγινε τη 2η με 7η ημέρα ζωής στα πρόωρα, και την 2η με 3η στα τελειόμηνα και πάντα σε συνδυασμό με αιμοληψία για άλλες εργαστηριακές εξετάσεις. Χρησιμοποιήθηκε αρτηριακό αίμα και η διενέργεια της θρομβοελαστομετρίας πραγματοποιήθηκε από δύο εξειδικευμένους χειριστές. Ο χρόνος διεξαγωγής της εξέτασης ήταν μικρότερος των 30 λεπτών από την αιμοληψία και ως αντιπηκτικό χρησιμοποιήθηκαν τα κιτρικά. Μετρήθηκαν οι CT, CFT, A5, A10, a angle, MCF και ο LI60 με ενεργοποιητή της εξωγενούς οδού (EXTEM).

Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 48 νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης, από τα οποία τα 23 ήταν τελειόμηνα και τα 25 πρόωρα, και η δεύτερη από 45 νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, εκ των οποίων τα 23 ήταν τελειόμηνα και τα 22 πρόωρα. Τα νεογνά που εξετάστηκαν ήταν στο σύνολο τους σταθερά και υγιή κατά τη στιγμή της αιμοληψίας, ενώ δεν διαπιστώθηκε αιμορραγία ή θρόμβωση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ανάμεσα στις δυο ομάδες δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στους δείκτες της νεφρικής λειτουργίας, αν και θα περίμενε κανείς ότι η ομάδα των SGA θα εμφάνιζε υψηλότερες τιμές κρεατινίνης ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν χαμηλότερος στα SGA.

Όσον αφορά τα ευρήματα της θρομβοελαστομετρίας, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, κάτι που συμβάδιζε και με την κλινική εικόνα αφού δεν παρατηρήθηκε ούτε θρόμβωση ούτε αιμορραγία σε κανένα από τα νεογνά. Αντίθετα, σε μελέτες της βιβλιογραφίας όπου επιχειρήθηκε να γίνει σύγκριση σε νεογνά με χαμηλό και φυσιολογικό βάρος γέννησης με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης και τη μέτρηση αναστολέων και ενεργοποιητών της πήξης τα αποτελέσματα ήταν παθολογικά, ενώ δε συμβάδιζαν με το κλινικό κριτήριο. Η θρομβοελαστομετρία επομένως είναι περισσότερο αντιπροσωπευτική, ενώ η μόνη παράμετρος που ίσως συμφωνεί με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης ήταν η CFT η οποία ήταν παρατεταμένη (εύρημα συμβατό με την παράταση των PT και APTT που διαπιστώθηκε σε άλλες μελέτες), χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στους δείκτες A5, A10 και MCF που είναι ενδεικτικοί της συνοχής του θρόμβου ανάμεσα

στις δύο ομάδες παρά το γεγονός ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων στα SGA ήταν μικρότερος (πίνακας 28).

Ex-TEM Parameters	AGA n=48	SGA n=45	<i>p value</i>
CT (s)	43 (37.5–48.0)	44 (38.0–51.0)	<i>p</i> =0.36
CFT (s)	65 (50.0–87.0)	68 (55.0–100.5)	<i>p</i> =0.29
A5 (mm)	50 (44.0–55.0)	49 (38.5–54.5)	<i>p</i> =0.45
A10 (mm)	59.5 (53.5–63.5)	59 (49.5–64.0)	<i>p</i> =0.43
MCF (mm)	66 (61.5–71.0)	65 (59.5–70.0)	<i>p</i> =0.54
A angle (°)	79 (74.5–81.5)	78 (71.0–80.0)	<i>p</i> =0.18
LI60 (%)	97 (93.0–99.0)	97 (94.0–100.0)	<i>p</i> =0.21

Πίνακας 28: Σύγκριση των παραμέτρων *ex-TEM* ανάμεσα στην ομάδα AGA και SGA

Μια ενδιαφέρουσα διαπίστωση της μελέτης αφορά τα SGA τα οποία σε μεγάλο ποσοστό είχαν εμφανίσει IUGR. Οι διαταραχές της πήκτικότητας και συγκεκριμένα η προδιάθεση για θρόμβωση χαρακτηρίζουν τα έμβρυα με IUGR. Οι πιθανοί παράγοντες που ευνοούν τη συνηθισμένη συνθήκη είναι η πολυκυτταραιμία, η υπεργλοιότητα, και οι μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία των αγγείων. Σε ενήλικες με υπεργλοιότητα και πολυκυτταραιμία, η θρομβοελαστογραφία είναι ενδεικτική υπερπηκτικότητας, η οποία αποδίδεται πιθανόν στη θρομβοκυττάρωση. Το εύρημα αυτό δεν διαπιστώνεται και στα SGA διότι σε αυτή την περίπτωση ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μειωμένος. Τέλος στην ομάδα των SGA δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ευρήματα της θρομβοελαστομετρίας ανάμεσα σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά όπως φαίνεται στον πίνακα 29 (89).

Ex-TEM parameters	Term neonates			Preterm neonates		
	AGA	SGA	<i>p</i> value	AGA	SGA	<i>p</i> value
CT (s)	44 (39–54)	41 (39–46)	<i>p</i> = 0.81	43 (35.5–47)	45 (37–51)	<i>p</i> = 0.11
CFT (s)	66 (55–102)	73 (62–98)	<i>p</i> = 0.52	59 (46.5–80)	64 (49–103)	<i>p</i> = 0.51
A5 (mm)	48 (39–52)	45 (39–53)	<i>p</i> = 0.84	52 (46–58)	50.5 (38–58)	<i>p</i> = 0.61
A10 (mm)	59 (49–61)	55 (49–61)	<i>p</i> = 0.70	61 (56–66.5)	60.5 (52–67)	<i>p</i> = 0.66
MCF (mm)	65 (60–69)	65 (60–69)	<i>p</i> = 0.82	68 (62–73)	66.5 (57–71)	<i>p</i> = 0.38
Alpha (°)	77 (73–81)	77 (70–80)	<i>p</i> = 0.35	80 (75.5–82)	78 (74–82)	<i>p</i> = 0.38
LI60 (%)	97 (94–99)	97.5 (94–100)	<i>p</i> = 0.27	95 (92–98)	96 (93–100)	<i>p</i> = 0.46

Πίνακας 29: Ταξινόμηση ανάλογα με την εβδομάδα γέννησης και σύγκριση των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας (ex-TEM) ανάμεσα στα AGA και SGA νεογνά

Συμπεράσματα

Η αιμόσταση είναι μια δυναμική διαδικασία που μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ζωής και ο όρος developmental hemostasis είναι πράγματι εύστοχος. Το υγιές νεογνό δε ρέπει ούτε προς την αιμορραγία ούτε προς τη θρόμβωση. Αυτή η ευαίσθητη ισορροπία διαταράσσεται εύκολα στο πάσχον νεογνό όπου η εκτίμηση της αιμόστασης με τις συμβατικές εργαστηριακές εξετάσεις είναι δυσχερής και πολλές φορές μη αντιπροσωπευτική. Από την άλλη, η θρομβοελαστογραφία ανήκει στις σφαιρικές μεθόδους εκτίμησης της αιμόστασης, 'διαβάζει' όλη τη διαδικασία της πήξης από την έναρξη του σχηματισμού του θρόμβου μέχρι τη λύση του, απαιτεί μικρότερη ποσότητα αίματος, βρίσκεται δίπλα στον ασθενή και είναι γρήγορη. Υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία για τη χρήση της στους ενήλικες και στα μεγαλύτερα παιδιά ενώ μέχρι πρότινος οι μελέτες που αφορούν στα νεογνά ήταν περιορισμένες.

Το ενδιαφέρον για τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας στα νεογνά ξεκίνησε το 1997 και από τότε πέρασαν αρκετά χρόνια μέχρι την επόμενη μελέτη το 2004. Στη συνέχεια φαίνεται ότι άρχισε να αυξάνεται σταδιακά το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για το συγκεκριμένο θέμα με αποτέλεσμα να πληθαίνουν οι δημοσιεύσεις (πίνακας 30).

Μελέτη	Έτος	Μέθοδος	Αριθμός εξεταζόμενων	Control	Status	Δείγμα
Miller et al	1997	TEG	237 < 2 ετών (37 νεογνά)	50 υγιείς ενήλικες	υγιή	περιφερικό
Grant et al	1997	TEG	43	60 νεογνά	σηπτικά	περιφερικό
Kettner et al	2004	TEG	40	14 υγιείς ενήλικες	υγιή (πρώωρα και τελειόμνηνα)	περιφερικό
Haizinger et al	2006	ROTEM	35 < 1 έτος (17 νεογνά)	24 υγιή < 1 έτους	CVD	περιφερικό
Straub et al	2008	ROTEM	10 νεογνά ως 271 d	βάση δεδομένων	CVD+DHCA	περιφερικό
Edwards et al	2008	TEG	59	βάση δεδομένων	υγιή	ομφάλιου
Cvirm et al	2008	ROTEM	20	20 ενήλικες	τελειόμνηνα υγιή	ομφάλιου
Oswald et al	2010	ROTEM	407 (0 ως 16 ετών)		ελάσσονες επεμβάσεις	περιφερικό
Strauss et al	2010	ROTEM	184 τελειόμνηνα+47 πρώωρα	υγιείς ενήλικες	υγιή	ομφάλιου
Tanriverdi et al	2014	TEG	10 τελειόμνηνα	32 υγιή τελειόμνηνα	PPH	περιφερικό
Radicioni et al	2014	TEG	16 πρώωρα με ICH	33 πρώωρα χωρίς ICH	ICH	ομφάλιου + περιφερικό
Forman et al	2014	TEG	24 νεογνά σε υποθερμία		ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια	περιφερικό
Kim et al	2016	ROTEM	119 <10 ετών		καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις	περιφερικό
Kim et al	2016	ROTEM	<16 ετών (119 νεογνά)		CVD	περιφερικό
Sidlik et al	2016	ROTEM	101 νεογνά	23 ενήλικες	τελειόμνηνα	ομφάλιου
Mirabella et al	2017	TEG	85 νεογνά	40 ενήλικες	τελειόμνηνα	ομφάλιου
Sewell et al	2017	TEG	30 νεογνά	17 νεογνά αιμορραγία	τελειόμνηνα	περιφερικό
Faraoni et al	2017	ROTEM	138< 12 μηνών		καρδιο/κές επεμβάσεις + μετάγγιση	περιφερικό
Motta et al	2017	TEG	65 νεογνά	με βάση προωρότητα	πρώωρα	περιφερικό
Ravn et al	2017	ROTEM	149<16 ετών (30 νεογνά)		23 υγιή + 7 CVD	περιφερικό
Sokou et al	2017	ROTEM	198 τελειόμνηνα+84 πρώωρα	μεταξύ τους	υγιή	περιφερικό
Rizza et al	2017	TEG	49<24 μηνών, 33<6 μηνών	υγιή	καρδιοχειρουργικές	περιφερικό
Konstantinidi et al	2017	ROTEM	100 νεογνά	197 υγιή	περιγεννητική υποξία, ασφυξία	περιφερικό
Ghirardello et al	2018	TEG	100 νεογνά		ελλιποβαρή	περιφερικό
Scott et al	2018	ROTEM	44 νεογνά	Oswald	CPB	περιφερικό
Scott et al	2018	ROTEM	50 με CS και 50 με VD	μεταξύ τους+ενήλικες	τελειόμνηνα	ομφάλιου
Sokou et al	2018	ROTEM	91 τελειόμνηνα κ πρώωρα	274 υγιή	σηπτικά	περιφερικό
Sokou et al	2019	ROTEM	93 νεογνά ACA/SGA	μεταξύ τους	48 ACA + 45 SGA	περιφερικό

Πίνακας 30: Συγκεντρωτικός πίνακας της βιβλιογραφίας.

Στη βιβλιογραφία παρατηρούνται μελέτες που περιλαμβάνουν μόνο νεογνά ως τον υπό εξέταση πληθυσμό (62,63,66,67,69,70,71,72,76,77,78,

80,82,84,85,86,87,88,89) αρκετές όμως περιλαμβάνουν νεογνά μαζί με μεγαλύτερα παιδιά (61,64,65,68,73,74,75,79,81,83). Οι μελέτες που αναφέρονται σε νεογνά, αποσκοπούν αρχικά στον καθορισμό ορίων αναφοράς και τη σκιαγράφηση των αιμοστατικών προφίλ τους με τη βοήθεια της θρομβοελαστογραφίας. Παράλληλα στοχεύουν στην ανίχνευση διαφορών ανάμεσα στα νεογνά και μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες (61,63,66,67,68,69,76,77,78,80,82,85,87), ενώ ένα σημαντικό κομμάτι της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στη χρήση της μεθόδου σε νεογνά με νόσο και στις δυνατότητες που πιθανόν προσφέρει σε αυτή την ομάδα ασθενών (62,70,71,72,84,86,88).

Όσον αφορά τις μελέτες που αναφέρονται σε μετρήσεις υγιών νεογνών συγκριτικά με αντίστοιχες ενηλίκων, οι Kettner και συνεργάτες καταλήγουν ότι τα υγιή τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά συγκρινόμενα με υγιείς ενήλικες διαθέτουν λειτουργικά ακέραιο αιμοστατικό μηχανισμό, ανεξάρτητα επιπλέον και από το βαθμό της προωρότητας. Οι Mirabella et al διαπίστωσαν ότι δεν παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στις μετρήσεις νεογνών και ενηλίκων και καθόρισαν τιμές αναφοράς για τη θρομβοελαστογραφία, ενώ στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Cvirn et al. Αντίθετα, υποστηρίζεται από άλλους (Edwards, Strauss, Sidlik), ότι σαφώς υπάρχουν διαφορές σε σχέση με τους ενήλικες. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, τα νεογνά εμφανίζουν ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου καθώς και γρηγορότερη αύξηση του μεγέθους του, ενώ παρατηρήθηκε και αυξημένη ινωδόλυση.

Παράλληλα, έχουν παραγματοποιηθεί και συγκρίσεις ανάμεσα σε ομάδες νεογνών, όπως στη μελέτη των Sokou et al, οι οποίοι ασχολήθηκαν με έναν μεγάλο αριθμό πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών και κατέληξαν ότι δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στα ευρήματα της θρομβοελαστομετρίας ανάμεσά τους, με μόνη εξαίρεση την ινωδόλυση (LI60) που φάνηκε να είναι αυξημένη στα πρόωρα και να συσχετίζεται με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης, ενώ καθορίστηκαν τιμές αναφοράς για το EXTEM. Στο ίδιο μήκος κύματος και η μελέτη από τους Motta et al με μικρότερο αριθμό νεογνών, τα οποία ταξινομήθηκαν ανάλογα με το βαθμό προωρότητας, όπου επίσης διαπιστώθηκε ότι μόνο η ινωδόλυση διαφέρει και μάλιστα όσο μικρότερη ήταν η ηλικία κύησης τόσο περισσότερο αυξημένη ήταν και η ινωδόλυση. Εναρμονισμένα με τα παραπάνω αποτελέσματα είναι και τα πιο πρόσφατα των Sokou et al, όπου η σύγκριση SGA και AGA νεογνών, είτε είναι πρόωρα είτε τελειόμηνα, δεν κατέδειξε διαφορές στη θρομβοελαστομετρία.

Όσον αφορά τη σύγκριση ανάμεσα σε νεογνά και μεγαλύτερα παιδιά, οι Ravn et al δεν παρατήρησαν διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία (εξαίρεση το CT-EXTEM). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Miller et al οι οποίοι συνέκριναν νεογνά και βρέφη χωρίς να εντοπίζουν

ιδιαίτερες διαφορές (age dependent), τονίζοντας όμως ότι τα βρέφη κάτω του έτους εμφανίζουν διαφορές σε όλες τις μεταβλητές της θρομβοελαστογραφίας σε σχέση με τους ενήλικες. Εντελώς διαφορετικά είναι τα συμπεράσματα από τους Oswald et al, όπου διαπιστώθηκε μεταβολή των μετρήσεων σε συνάρτηση με την ηλικία στα παιδιά, με ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου στα νεογνά σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά. Αν και η συγκεκριμένη μελέτη περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό εξεταζόμενων δεν κατάφερε να καθορίσει όρια αναφοράς για τα νεογνά, αφού η μικρότερη ηλικιακή ομάδα που συμμετείχε ήταν 0-3 μηνών. Σε παρόμοιο μήκος κύματος κινήθηκαν και τα ευρήματα από τους Sewell et al, οι οποίοι συγκρίνοντας τα αποτελέσματά τους από τις μετρήσεις των νεογνών, με αντίστοιχα μεγαλύτερων παιδιών από τη βιβλιογραφία, κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν μεταβολές ανάλογα με την ηλικία. Διαπίστωσαν επιπλέον διαφορές ανάμεσα στην ομάδα των νεογνών με αιμορραγία και σε αυτά δίχως αιμορραγία, και το εύρημα αυτό διαφέρει με αντίστοιχο από τους Motta et al.

Από την άλλη, υπάρχουν και οι μελέτες που αναφέρονται σε νεογνά με νόσο, με την πρώτη αυτή των Grant και Hadley οι οποίοι μελέτησαν νεογνά με επιβεβαιωμένη ή πιθανή σήψη και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θρομβοελαστογραφία μπορεί να κινητοποιήσει τον κλινικό ιατρό ταχύτερα από τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο για πιο άμεση παρέμβαση. Τον ίδιο σκοπό είχαν και οι Sokou et al μεταγενέστερα, οι οποίοι επίσης μελέτησαν νεογνά με σήψη. Παρομοίως οι μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας φαίνεται να μεταβάλλονται, με πρόωμη εμφάνιση υποπηκτικότητας, ο βαθμός της οποίας φαίνεται να σχετίζεται και με τη βαρύτητα της σήψης.

Οι Konstantinidi et al, χρησιμοποίησαν τη θρομβοελαστομετρία σε νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία και παρατήρησαν καθυστέρηση στην έναρξη σχηματισμού του θρόμβου σε σύγκριση με υγιή νεογνά, και παράλληλα διαπίστωσαν ότι η αιμόσταση είναι περισσότερο επηρεασμένη στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία σε σύγκριση με αυτά που εμφανίζουν ηπιότερες περιγεννητικές διαταραχές. Οι Forman et al, επίσης σε νεογνά με ασφυξία που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θερμοκρασία επηρεάζει τις παραμέτρους της TEG και πιθανόν να έχει και προγνωστική αξία για την εμφάνιση αιμορραγίας. Ο Radicioni et al, σε πρόωρα νεογνά με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, διαπίστωσαν κυρίως αύξηση των επιπέδων D-dimers σε σύγκριση με νεογνά δίχως αιμορραγία, καθώς και υπερπηκτικό προφίλ στη θρομβοελαστογραφία (χωρίς το τελευταίο να είναι στατιστικά σημαντικό). Οι Tanriverdi et al μελέτησαν νεογέννητα με PPH τα οποία ακολούθησαν θεραπεία με iNO και αντίθετα με τους ενήλικες με αντίστοιχη πάθηση οι οποίοι φαίνεται να διατρέχουν κίνδυνο

θρόμβωσης, στα νεογνά η έναρξη σχηματισμού του θρόμβου φαίνεται να καθυστερεί, χωρίς όμως να διατρέχουν τελικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας.

Τέλος όπως στους ενήλικες έτσι και στα νεογνά, μεγάλο κομμάτι του ενδιαφέροντος όσον αφορά τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας ανήκει στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι Haizinger et al συνέκριναν παιδιά κάτω του έτους με CVD με υγιή παιδιά της ίδιας ηλικίας, και κατέληξαν ότι το αιμοστατικό σύστημα στα τελευταία είναι ακέραιο, αλλά ακόμη και στα πάσχοντα βρέφη η αιμόσταση μπορεί και αντιρροπεί ικανοποιητικά. Οι Scott et al καθώς και οι Straub et al, μελέτησαν νεογνά τα οποία επρόκειτο να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και διαπίστωσαν ότι η μέθοδος συνδράμει στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των διαταραχών της πήκτικότητας και κατ'επέκταση στις στοχευμένες και περισσότερο συνετές μεταγγίσεις. Στην ίδια κατεύθυνση οι Kim et al, διαπίστωσαν ότι η θρομβοελαστογραφία διεγχειρητικά είναι περισσότερο αποτελεσματική στην πρόβλεψη της περιεγχειρητικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, ενώ οι Faraoni et al κατέληξαν ότι η μέθοδος ήταν χρήσιμη στη στρατηγική των μεταγγίσεων σε αυτές τις επεμβάσεις και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Από τα παραπάνω διακρίνεται ότι οι μελέτες που αφορούν τη θρομβοελαστογραφία στα νεογνά χαρακτηρίζονται από ετερογένεια. Οι λόγοι για τους οποίους μπορεί να συμβαίνει αυτό είναι ποικίλοι. Αρχικά κάποιες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε αίμα από τον ομφάλιο λώρο, άλλες σε περιφερικό φλεβικό ή αρτηριακό αίμα. Επιπλέον υπάρχει δυσαρμονία στον αριθμό των συμμετεχόντων που κυμαίνεται από μονοψήφιο ως τριψήφιο. Τόσο η χρονική στιγμή της αιμοληψίας όσο και ο χρόνος που διενεργήθηκε η εξέταση μετά τη λήψη του αίματος έχουν τη σημασία τους, ενώ παρά τη χρησιμοποίηση των κιτρικών ως αντιπηκτικό, τα νεογνά συχνά εμφανίζουν πολυκυτταραιμία που μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα. Μια ακόμη σημαντική παράμετρος αφορά τις ομάδες σύγκρισης, όπου και εδώ παρατηρείται σημαντική ετερογένεια, ενώ η σύγκριση των ευρημάτων με τιμές αναφοράς που καθορίστηκαν από το ίδιο τμήμα πιθανόν να αυξάνει την αξιοπιστία του αποτελέσματος.

Από την άλλη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ποια νεογνά χαρακτηρίζονται ως υγιή καθώς και τα κριτήρια αποκλεισμού, ενώ ιδανικά η μέτρηση του αρτηριακού pH, θα διασφάλιζε το αποτέλεσμα στο μέγιστο. Τέλος κάποιες μελέτες χρησιμοποίησαν τη ROTEM, ενώ άλλες την TEG, και επιπλέον οι ενεργοποιητές που χρησιμοποιήθηκαν δεν είναι οι ίδιοι σε όλες τις μελέτες. Όλοι αυτοί οι περιορισμοί αναγνωρίζονται από τους ερευνητές οι οποίοι τονίζουν την ανάγκη

διενέργειας περισσότερων μελετών, και κυρίως με μεγάλο αριθμό δειγμάτων.

Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι σε αυτή την ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα όπου ο εργαστηριακός έλεγχος είναι ούτως ή άλλως δυσχερής και δυσανάγνωστος, η θρομβοελαστογραφία έχει αρχίσει να βρίσκει τη θέση της στη διαγνωστική φαρέτρα των νεογνολόγων. Τα νεογνά με νόσο επωφελούνται από τη χρήση της, αφού βοηθάει στο περιορισμό των μεταγγίσεων και πιθανόν στην πρόιμη ανίχνευση διαταραχών της αιμόστασης. Στη πρώτη περίπτωση, η χρησιμότητα της μεθόδου είναι περισσότερο ξεκάθαρη στα νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια τα οποία επρόκειτο να χειρουργηθούν, όπου οι μετρήσεις είναι ενδεικτικές όσον αφορά τη μετεγχειρητική αιμορραγία, με αποτέλεσμα να καθοδηγούνται ορθότερα οι μεταγγίσεις και να προετοιμάζονται καλύτερα οι χειρουργικές ομάδες και οι αιμοδοσίες για την αντιμετώπισή τους. Από την άλλη, στα σηπτικά νεογνά οι μεταβολές στις μετρήσεις της θρομβοελαστομετρίας προηγούνται σε σύγκριση με τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο, κάτι που μεταφράζεται σε εξοικονόμηση χρόνου και ταχύτερη έναρξη της θεραπείας, και κατ'επέκταση σε βελτίωση της πρόγνωσης. Είναι ξεκάθαρη η σπουδαιότητα του καθορισμού ορίων αναφοράς και η αύξηση της βάσης δεδομένων, ώστε η ιδιαιτερότητα του μηχανισμού της αιμόστασης στα νεογνά να μην αποτελεί περιορισμό για τη βέλτιστη ιατρική αντιμετώπισή τους. Συνεπώς, η θρομβοελαστογραφία μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο στη νεογνολογική μονάδα, κυρίως για το πάσχον νεογνό, αλλά και να καθιερωθεί πιθανόν μελλοντικά ως μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της αιμόστασης σε αυτή την ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα.

Βιβλιογραφία

1. Austin K. Steven. Haemostasis. *Medicine*, 2017;45(4):204-208.
2. Hinsbergh W.M. Victor. The endothelium: Vascular control of haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001;95(2):198-201.
3. Sira J, Eyre L. Physiology of hemostasis. *Anaesth Int Care Med*, 2016;17(2):79-82.
4. Verhamme P, Hoylaerts MF. The Pivotal Role of Endothelium in Haemostasis and Thrombosis. *Acta Clin Belg*, 2006;61(5):213-9.
5. Sagripanti A, Capri A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother*, 2000;54(2):107-11.
6. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-Bed-Specific Haemostasis and Hypercoagulable States. *N Engl J Med*, 1999(5)20;340(20):1555-64.
7. Mathias M, Liesner R. Understanding haemostasis. *Paediatrics and Child Health*, 2007;17(8):317-321.
8. Clemetson K J. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res*, 2012;129(3):220-4.
9. Austin SK. Haemostasis. *Medicine*, 2017;45(4):204-208.
10. Allford L, Sarah, Maclin SJ. Haemostasis. *Medicine*, 2004;32(5):11-14.
11. Jobling L, Lorna E. Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesth Int Care Med*, 2013;14(2):51-53.
12. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet*, 2000(5)6;355(9215):1627-32.
13. Γεωργούλης Ι. Θρόμβωση και αιμορραγία στη μαιευτική και γυναικολογία. *Θεσσαλονίκη* 2005, σελ:20-24.
14. Τσοτσολής Νικόλαος. Πήξη Ι. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. Δεκέμβριος 2009. Τεύχος 39, σελ 215-224.
15. Rijken D.C, Lijnen H.R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost*, 2009;7(1):4-13.
16. Τσαντές Α. Ινωδολυτικό Σύστημα. Μαθήματα Μεταπτυχιακού Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των Μεταγγίσεων. Α Εξάμηνο 2017.
17. Τραυλού Α. Ενδοθήλιο και αιμοπετάλιο. Μαθήματα Μεταπτυχιακού Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των μεταγγίσεων Α Εξάμηνο 2017.
18. Linjen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Ann NY Acad Sci*, 2001;936:226-36.
19. Franchini M. Hemostasis and aging. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60(2):144-51.
20. Monagle P, Massicotte P. Developmental hemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2011;(16)6:294-300.
21. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012;2012:450-4.
22. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding-a mini review. *Wien Med Wochenschr*, 2008;158(13-14):385-95.
23. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev*, 2010;24(2):63-8.
24. Van Geffen M, Van Herde WL. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res*, 2012;129(6):681-7.

25. Trapani L. Thromboelastography: Current Applications, Future Directions. *Open J of Anesthesiology*, 2013(3):23-27.
26. Rotem® delta operating manual, Tem Innovations GmbH, Martin-Kollar-Str.13-15, D-81829 Munich/Germany, Version 2.6.0.02 EN.
27. Μερκούρη Ε. Εργαστηριακή διερεύνηση αιμορραγικής διάθεσης, Αρχές θρομβοελαστογραφίας. Μαθήματα Μεταπτυχιακού Θρόμβωση-Αιμορραγία- Ιατρική των Μεταγίσεων Α Εξάμηνο.
28. Abdelfattah K, Cripps MW. Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry use in trauma. *Int J Surg*, 2016;33(Pt B):196-201.
29. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, Chan KH, Mandell S, Tsou MY. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc*, 2010;42(7):2590-3.
30. Trautman CL, Palmer WC, Taner CB, Canabal JM, Getz T, Goldman A, Heckman MG, Diehl NN, Lee DD, Stancampiano FF. Thromboelastography as a Predictor of Outcomes Following Liver Transplantation. *Transplant Proc*, 2017;49(9):2110-2116.
31. Kandeel A.R, Abdalla U, Abouelella M, Elmorshedi M, Elarraf W, Abdelwahab M, Yassen A. Rotational thromboelastometry guided transfusion practise in living donor liver transplantation, A retrospective comparative study. *Egyptian J of Anesthesia*, 2018;34(2):55-59.
32. Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A, Revel P, Sztark E. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and Hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transaplantation. *Br J Anaesth*, 2010;104(4):422-8.
33. Dotsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, Saner FH. Assessment of standard laboratory test and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth*, 2017,1;119(3):402-410.
34. De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, Van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cell on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*, 2008;106(1):32-44.
35. Pereboom IT, De Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg* 2009;108(4):1083-91.
36. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell’Era A, Fabris F, Manucci P. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thrombosis Research*, 2009;124(1):132-136.
37. Kuiper GJAJM, Van Egmond LT, Heskens YMC, Roekaerts PM, Maessen JG, Ten Gate H, Buhre WF, Lance MD. Shifts of Transfusion Demands in Cardiac Surgery After Implementation of Rotational Thromboelastometry-Guided Transfusion Protocols: Analysis of the HEROES-CS (Hemostasis Registry of patiEntS in Cardiac Surgery)

- Observational, Prospective Open Cohort Database. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019;33(2):307-317.
38. Lee GC, Kicza AM, Liu KY, Nyman CB, Kaufman RM, Body SC. Does rotational thromboelastometry (Rotem) improve prediction of bleeding after cardiac surgery? *Anesth Analg*, 2012;115(3):499-506.
 39. Meesters MI, Burtman D, Van de Ven PM Boer C. Prediction of Postoperative Blood Loss Using Thromboelastometry in Adult Cardiac Surgery: Cohort Study and Systematic Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018;32(1):141-150.
 40. Spalding GJ, Hartumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' Thromboelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007;31(6):1052-7.
 41. Gonzalez E, Pieracci FM, Moore EE, Kashuk JL. Coagulation abnormalities in the trauma patient: the role of point of care thromboelastography. *Semin Thromb Hemost*, 2010;36(7):723-37.
 42. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma*, 1997;42(4):716-20.
 43. Ives C, Inaba K, Branco BC, Okoye O, Schochl H, Talving P, Lam L, Shulman I, Nelson J, Demetriades D. Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma. *J Am Coll Surg*, 2012;215(4):496-502.
 44. Bollinger D, Seeberger M, Tanaka K. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfusion Medicine Reviews*, 2012;26(1):1-13.
 45. Watson HG. Thromboelastography should be available in every labour ward. *Int J Obstet Anesth*, 2005;14(4):325-7.
 46. Solomon C, Collis RE, Collis PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth*, 2012;109(6):851-63.
 47. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth*, 2014;23(1):10-7.
 48. Harnett MJ Bhavani-Shankar K, Datta S, Tsen LC. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography. *Anesth Analg*, 2002;95(4):1063-6.
 49. Murray EK, Murphy MS, Smith GN, Hopman WM, Othman M, Graham CH. Thromboelastography Identifies Cyclic Haemostatic Variations in Healthy Women Using Oral Contraceptives. *Thromb Res*, 2015;136(5):1022-6.
 50. Muller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*, 2014;18(1):R30.
 51. Brenner T, Schmidt K, DelaNg M, Mehrabi A, Bruckner T, Lichtenstern C, Martin E, Weigand MA, Hofer S. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock-cross-links between

- inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012;56(10):1277-90.
52. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jampor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*, 2010;14(2):R55.
 53. Tur J, Petrone P, Axelrad A, Marini CP. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation test: Should we abandon conventional coagulation tests in polytrauma patients? *Cir Esp*, 2018; 96(7):443-449.
 54. Hepner DL, Concepcion M, Bhavani-Shankar K. Coagulation status using thromboelastography in patients receiving warfarin prophylaxis and epidural analgesia. *J Clin Anesth*. 2002;14(6):405-10.
 55. Madsen DE, Ingerslev J, Sidelmann JJ, Thorn JJ, Gram J. Intraoperative blood loss during orthognathic surgery is predicted by thromboelastography. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012;70(10):e547-52.
 56. Toukh M, Siemens DR, Black A, Robb S, Leveridge M, Graham CH, Othman M. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res*, 2014;133(1):88-95.
 57. De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, Scaglioni G, Marconi G, Reggiani A, Di Benedetto F, Aiello S, Pasetto A, Rompianessi G, Gerunda GE. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability. *Eur J Anaesthesiol*, 2010;27(7):608-16.
 58. Dehmel H, Tiede A, Horter S, Ganser A, Depka M. Thromboelastometry in Patients Receiving Platelet Transfusions after Chemotherapy. *Blood*, 2004;104(11):3630.
 59. Akay OM, Goren Sahin D, Andic N, Gunduz E, Karagulle M, Colak E, Gulbas Z. The utility of thromboelastometry in prophylactic platelet transfusion for hematological malignancies. *Transfus Apher Sci*, 2015;53(1):64-8.
 60. Radicioni M, Mezzeti D, Del Vecchio A, Motta M. Thromboelastography : might work in neonatology too? *J Matern Fetal, Neonatal Med*, 2012;25(4):18-21.
 61. Miller E. B, Bailey J, Mancuso J.T, Weinstein S. M, Holbrook W, Silvey M.E, Tosone R. S, Levy H. Jerrold. Functional Maturity of the Coagulation System in Children: An evaluation Using Thromboelastography. *Anesth Analg*, 1997;84:745-8.
 62. Grant HW, Hadley GP. Prediction of neonatal sepsis by thromboelastography. *Pediatr Surg Int*, 1997;12(4):289-292.
 63. Kettner S, Pollak A, Zimpfer M, Seybold T, Prussa A, Herkner A, Kuhle S. Heparinase-modified Thromboelastography in Term and Preterm neonates. *Anesthesia Analg*, 2004;98(6):1650-2.
 64. Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G, Mair R. Activated thromboelastogram in neonates and infants with complex congenital

- heart disease in comparison with healthy children. *Br J Anaesth*, 2006;97(4):542-52.
65. Straub A, Schiebold D, Wendel HP, Hamilton C, Wagner T, Schmid E, Dietz K, Ziemer G. Using reagent-supported thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic changes in congenital heart surgery employing deep hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008;34(3):641-647.
 66. Edwards MR, Naik-Marthuria JB, Gay NA, Olutoye OO, Teruya J. Parameters of Thromboelastography in Healthy Newborns. *Am J Clin Pathol*, 2008;130(1):99-102.
 67. Cvirn G, Gallisti S, Kutschera J, Wagner T, Ferstl U, Jurgens G, Koestenberger M. Clot Strength: A Comparison Between Cord and Adult Blood by Means of Thromboelastometry. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008;30(3):210-213.
 68. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmugge M, Strasak A, Innerhofer P, Haas T. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth*, 2010;105(6):827-35.
 69. Strauss T, Levy-Shraga Y, Ravid B, Schushan-Eisen I, Maayan-Merzgr A, Kuint J, Kenet G. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost*, 2010;103(2):344-350.
 70. Tanriverdi S, Koroglu A.O, Uygur O, Balkan C, Yalaz M, Kultursay N. The effect of inhaled nitric oxide therapy on thromboelastogram in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr*, 2014;173(10):1381-1385.
 71. Radicioni M, Bruni A, Vittorio B, Ferri C. Thromboelastographic profiles of the premature infants with and without intracranial hemorrhage at birth: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014;28(15):1779-8.
 72. Forman K, Wong E, Gallagher M, McCarter R, Luban N, Massaro A. Effect of Temperature on Thromboelastography (TEG) and Implications for Clinical Use in Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Res*, 2014;75(5):663-669
 73. Faraoni D, Fenger-Eriksen C, Gillard S, Willems A, Levy H. J, Van der Linden P. Evaluation of dynamic parameters of thrombus formation measured on whole blood using rotational thromboelastometry in children undergoing cardiac surgery: a descriptive study. *Pediatr Anesth*, 2015;25(6):573-579.
 74. Kim E, Shim S, Kim W, Lee S, Park S, Yang J, Jun T, Kim C. Predictive Value of Intraoperative Thromboelastometry for the Risk of Perioperative Excessive Blood Loss in Infants and Children Undergoing Congenital Cardiac Surgery: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016;30(5):1172-1178.
 75. Kim J, Shim Y, Kil K, Park M, Lee J. Reference Intervals of Thromboelastometric Evaluation of coagulation in Pediatric Patients

- with Congenital Heart Diseases: A Retrospective Investigation. *Med Sci Monit*, 2016;22:3576-3587.
76. Sidlik R, Strauss T, Morag I, Shenkman B, Tamarin I, Lubetsky A, Livnat T, Kenet G. Assesment of Functional Fibrinolysis in Cord Blood Using modified Thromboelastography. *Pediatr Blood Cancer*, 2016;63(5):839-843.
 77. Mirabella L, Cotoia A, Colacicco G, Tullo L, Salatto P, Mollica G, Mariano K, Dambrosio M, Cinnella G. Referene values for coagulation assesment in full-term newborns. *Minerva Anestesiologica*, 2017;83(4):369-74.
 78. Sewell E, Forman K, Wong E, Gallagher M, Luban N, Massaro A. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017;102(1):F79-F84.
 79. Faraoni D, Emani S, Halpin E, Bernier R, Emani S,M, DiNardo J, Ibla J. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017;31(6):1943-1948.
 80. Motta M, Guargani B, Pezzotti E, Rodriguez-Perez C, Chirico G. Reference intervals of citrated-native whole blood thromboelastography in premature neonates. *Early Hum Dev*, 2017;115:60-63.
 81. Ravn H, Andreasen J, Hvas A. Does whole blood coagulation analysis reflect developmental haemostasis? *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017;28(3):218-223.
 82. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi A, Theodoraki M, Lambadaridis I, Gounaris A, Valsami S, Politou M, Gialeraki A, Nikolopoulos G, Iacovidou N, Bonovas S, Tsantes A. *Clin Chem Lab Med*, 2017; 55(10):1592-1597.
 83. Rizza A, Felice G, Luciano R, Porzio O, Panizzon O, Muraca M, Cogo P. Calibrated automated thrombogram values in infants with cardiac surgery before and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Res*, 2017;160: 91-96.
 84. Konstantinidi A, Sokou R, Tsantes A, Valsami S, Kouskouni E, Gounaris A, Iacovidou N. Thromboelastograpy and coagulation profile in neonates with perinatal hypoxia-asphyxia. *Journal of neonatal-Primatial Medicine*, 2017;10:209-231.
 85. Ghirardello S, Raffaelli G, Scalabrino E, Chantarangkul V, Cavallaro G, Artoni A, Mosca F, Tripodi A. The intra-assay reproducibility of thromboelastography in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*, 2018;127:48-52.
 86. Scott J, Niebler R, Stuth E, Newman D, Tweddell J, Bercovirz R, Benson D, Cole R, Simpson P, Yan K, Woods R. Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulomary Bypass. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2018;9(4):424-433.
 87. Schott J, Emery SP, Courtney G, Waters J. Thromboelastography in term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018;31(19):2599-2604.

88. Sokou R, Giallourous G, Konstantinidi A, Pantavou K, Nikolopoulos G, Bonovas S, Lytras Th, Kyriakou E, Lambadaridis I, Gounaris A, Douramani P, Valsami S, Kapsimali V, Iacovidou N, Tsantes A. Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study. *Eur J Pediatr*, 2018;177(3):355-362.
89. Sokou R, Konstantinidi A, Stefanaki C, Tsantes AG, Parastatidou S, Lampropoulou K, Katsaras G, Tavoulari E, Iacovidou N, Kyriakou E, Gounaris A, Bonovas S, Tsantes AE. Thromboelastometry: studying hemostatic profile in small for gestational age neonates-a pilot observational study. *Eur j Pediatr*, 2019; doi:10.1007/s00431-019-03331-w.

ΓΛΩΣΣΑΡΙ

ADP= Adenosine diphosphate
ALI= Acute lung injury
AIII= Antithrombin
APTT= Activated partial thromboplastin time
APC= Activated protein C
ARDS= Acute respiratory distress syndrome
ATP= Adenosine triphosphate
ASA= American society of anesthesiologists
c-AMP= Cyclic adenosine monophosphate
CLT =Clot lysis time
CPB= Cardiopulmonary bypass
CS= Caesarean section
DHCA= Deep hypothermic circulatory arrest
DVT= Deep venus thrombosis
ECMO= Extracorporeal membrabe oxygenation
FDP= Fibrin degradation product
FFP= Fresh frozen plasma
ICH= Intracranial hemorrhage
IL= Interleukin
IUGR= Intrauterine growth restriction
IVH= Intra-ventricular hemorrhage
LDL= Low density lipoprotein
MCE = maximum clot elasticity
NO= Nitric oxide
NOACs= Novel oral anticoagulants
PAI= Plasminogen activator inhibitor
PC= Protein C
PCC= Prothrombin complex concentrate

PDGF= Platelet-derived growth factor
PE= Pulmonary embolism
PPP = Platelet Poor Plasma
PRP = Platelet Rich Plasma
PS= Protein S
PT= Prothrombin time
TAFI= Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
TEG= Thromboelastography
TNF= Tumor necrosis factor
TF= Tissue factor
TFPI= Tissue factor pathway inhibitor
tPA = Tissue plasminogen activator
RDS = Respiratory distress syndrome
ROTEM= Thromboelastometry
SGA= Small for gestational age
VD= Vaginal delivery
vW= von Willebrand
vWf= von Willebrand factor

ΔΕΠ= Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
ΜΒ= Μοριακό βάρος
ΜΕΘ= Μονάδα εντατικής θεραπείας
ΣΕ= Συμπυκνωμένα ερυθρά
ΧΜΒΗ= Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη