

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η χρήση της θρομβοελαστογραφίας στη Νεογνολογία

Τα νεογνά συνιστούν μια πληθυσμιακή ομάδα με πολλές ιδιαιτερότητες, μια από τις οποίες αποτελεί και η αιμόστασή τους. Παρατηρείται επομένως συχνά σε υγιή νεογνά το παράδοξο ότι ενώ δεν παρουσιάζουν ούτε αιμορραγική ούτε θρομβωτική διάθεση, οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης είναι σχεδόν πάντα επηρεασμένες, γεγονός που υποδηλώνει ότι μάλλον δεν είναι αντιπροσωπευτικές της νεογνικής αιμόστασης. Η λεπτή ισορροπία ανάμεσα σε αιμορραγία και θρόμβωση, που διατηρείται στα υγιή νεογνά, διαταράσσεται εύκολα στα νεογνά με νόσο, με αποτέλεσμα να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο συνήθως αιμορραγίας. Η θρομβοελαστογραφία ανήκει στις σφαιρικές μεθόδους εκτίμησης της αιμόστασης, λαμβάνει χώρα σε πραγματικό χρόνο, τα πρώτα αποτελέσματα εξάγονται 10 min από την έναρξη της διαδικασίας, η μέτρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί παρά την κλίνη του ασθενούς (point of care) και ως συνέπεια αποτελεί δελεαστική εναλλακτική συγκριτικά με τον κλασικό έλεγχο ρουτίνας. 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. Παρ' όλα αυτά, τα τελευταία έτη φαίνεται ότι έχει αρχίσει να στρέφεται το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας προς αυτή την κατεύθυνση με σκοπό τον καθορισμό ορίων αναφοράς, αλλά και τη μελέτη νεογνών με διαφορετικές παθολογίες, προκειμένου να διαπιστωθεί αν η μέθοδος μπορεί να συνδράμει στην έγκαιρη διάγνωση νοσηροτήτων και κατά συνέπεια να καθοριστεί η χρησιμότητα και η θέση της στη νεογνολογική μονάδα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμόσταση είναι μια δυναμική, εξελικτική διαδικασία που αρχίζει από την ενδομήτριο ζωή και συνεχίζει μέχρι το γήρας. Η εύστοχη εισαγωγή του όρου "developmental hemostasis" από την Andrew' στα τέλη του 1980 αποτέλεσε την απαρχή για την αναθεώρηση του τρόπου που λειτουργεί ο αιμοστατικός μηχανισμός σε νεογνά και παιδιά.^{2,3} Είναι γνωστό ότι οι βιταμινο-Κ εξαρτώμενοι παράγοντες και οι παράγοντες του συστήματος επαφής είναι μειωμένοι στο νεογέννητο. Η εν λόγω όμως ανεπάρκεια αντισταθμίζεται από την ταυτόχρονη ανεπάρκεια των φυσικών αναστολέων της πήξης. Επί πλέον, τα νεογέννητα έχουν υψηλό αιματοκρίτη, αυξημένη συγκέντρωση του παράγοντα von Willebrand (VWF) και των παραγόντων V, VIII και XIII και παράλληλα μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Εν τέλει, αυτός ο ανώριμος μηχανισμός πήξης είναι ικανός να συντηρεί στα υγιή νεογνά μια φυσιολογική αιμόσταση με αποτέλεσμα το υγιές νεογνό να μη ρέπει ούτε προς τη θρόμβωση ούτε προς την αιμορραγία, ενώ, αντίθετα, αυτή

η λεπτή ισορροπία διαταράσσεται εύκολα στα νεογνά με νόσο. Οι συμβατικές εργαστηριακές εξετάσεις αιμόστασης, από την άλλη, έχουν ένα ιδιαίτερα απαιτητικό προαναλυτικό στάδιο, γεγονός που στα νεογέννητα αποτελεί ενδεχομένως τη μεγαλύτερη πρόκληση. Επί πλέον, τα περισσότερα εργαστήρια αντιστοιχούν τις μετρήσεις των νεογνών με εκείνες των ενηλίκων, με αποτέλεσμα η εκτίμηση των εργαστηριακών δοκιμασιών στις συγκεκριμένες ηλικίες να είναι δυσχερής και πιθανόν εσφαλμένη.⁴⁻⁶

Η θρομβοελαστογραφία (TEG) περιγράφηκε αρχικά το 1948 και εξελίχθηκε σημαντικά με την πάροδο των ετών, κυρίως λόγω των περιορισμών που διαπιστώνονται στις συμβατικές εξετάσεις ηηκτικότητας. Είναι μια τεχνική η οποία επιτρέπει την εκτίμηση συνολικά του συστήματος της πήξης από την αρχή του σχηματισμού του θρόμβου έως την ινωδόλυση, περιλαμβάνοντας τόσο τα κυτταρικά συστατικά όσο και τα συστατικά του πλάσματος. Επί πλέον, παρέχει πρόσβαση στο αιμοστατικό προφίλ του ασθενούς σε πραγματικό χρόνο, παρά την κλίνη του. Οι εφαρμογές της

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(3):299-305
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(3):299-305

Ε. Πέτρου,¹
Ρ. Σώκου,²
Α. Κωνσταντινίδη,²
Α. Τσαντές¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο-Μονάδα
Αιμοδοσίας, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

²Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών,
Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά
«Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

The use of thromboelastography
in neonatology

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμόσταση
Θρομβοελαστογραφία
Θρομβοελαστομετρία
Νεογνά
Νεογνολογία

Υποβλήθηκε 24.7.2019

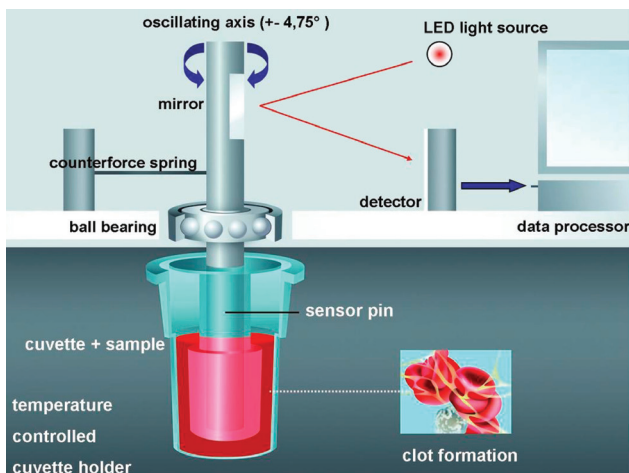
Εγκρίθηκε 20.10.2019

στη σύγχρονη ιατρική πράξη είναι ποικίλες, ενώ τα πεδία στα οποία είναι ιδιαίτερα διαδομένη η χρήση της είναι αυτά της Καρδιοχειρουργικής και των μεταμοσχεύσεων ήπατος.^{7,8}

2. Η ΜΕΘΟΔΟΣ

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 κιτρικό. Προκύπτει εν τέλει μια γραφική παρουσίαση, η οποία είναι το αποτέλεσμα της ανάλυσης διαφορετικών παραμέτρων της πήξης που προσμετρώνται από το μηχάνημα και περιγράφει τη μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Η πατενταρισμένη τεχνολογία ROTEM (θρομβοελαστομετρία) βασίζεται σε μια στερεωμένη κυλινδρική κυψελίδα και σε έναν 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 έναν κινητήρα και η σύνδεση μεταξύ τους γίνεται με ένα λεπτό ελατήριο. Στο τέλος του άξονα τοποθετείται ένα πλαστικό έμβολο 6 mm, το οποίο εμβυθίζεται σε κυψελίδα 8 mm, που πληρούται με το δείγμα αίματος και στη συνέχεια τοποθετείται στο κανάλι μέτρησης. Το πλαστικό έμβολο μίας χρήσης είναι πλήρως εμβαπτισμένο στο δείγμα αίματος (εικ. 1). Η κίνηση του άξονα είναι ανεμπόδιστη όταν δεν υπάρχει σχηματισμός θρόμβου, ενώ, αντίθετα, δυσχεραίνεται όταν αρχίζει να σχηματίζεται ινώδες ανάμεσα στα τοιχώματα της κυψελίδας και του εμβόλου.⁹

Στην TEG, αντίθετα, η ταλάντωση αφορά στην κυλινδρική κυψελίδα και όχι στον άξονα, ενώ μια ακόμη ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στα δύο συστήματα είναι ότι ενώ η TEG παρέχει τη δυνατότητα της ταυτόχρονης μέτρησης



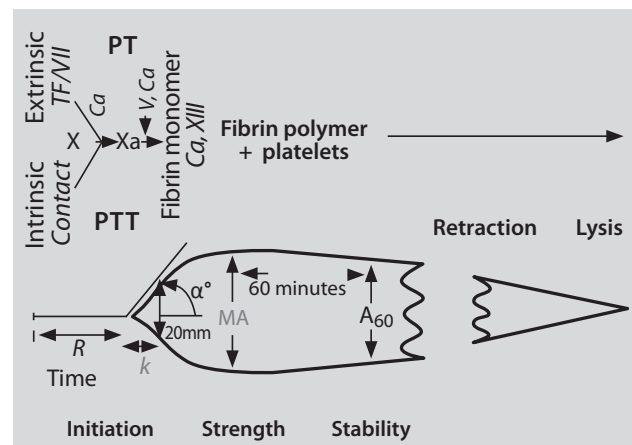
Εικόνα 1. Αρχή της θρομβοελαστομετρίας με το Rotem® delta.⁹

δύο δειγμάτων, στη ROTEM μπορούν να μετρηθούν μέχρι τέσσερα. Επιπρόσθετα, οι δύο μέθοδοι χρησιμοποιούν διαφορετική ονοματολογία προκειμένου να περιγράψουν τις ίδιες παραμέτρους. Ως χρόνος πήξης ορίζεται ο χρόνος που απαιτείται ώστε το ίχνος να φθάσει το εύρος των 2 mm και αναφέρεται ως CT (clotting time) στη ROTEM και ως R (reaction rate) στην TEG (εικ. 2). Ο χρόνος σχηματισμού θρόμβου αναγράφεται ως CFT (clot formation time) και K (kinetics time), αντίστοιχα, και περιγράφει τον χρόνο που μεσολαβεί κατά την αύξηση του εύρους του θρόμβου από 2 mm σε 20 mm. Η γωνία α σχηματίζεται από την εφαπτόμενη της καμπύλης πήξης στο σημείο εύρους 2 mm και στον μέσο άξονα. Το μέγιστο εύρος του θρόμβου δηλώνεται ως MCF (maximum clot firmness) στη ROTEM και ως MA (maximum amplitude) στην TEG και αντικατοπτρίζει τη συνοχή του θρόμβου. Τέλος, στην TEG οι παράμετροι LY30 και LY60 εκφράζουν την εκατοστιαία μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη του γραφήματος 30 και 60 min ακολούθως του MA, ενώ στη ROTEM, αντίστοιχα, η παράμετρος LI 30 εκφράζει την εκατοστιαία μείωση στον MCF στον αντίστοιχο χρόνο.¹⁰

Η βιβλιογραφία η οποία αναφέρεται στη χρήση της μεθόδου στα νεογνά περιλαμβάνει μελέτες που ταξινομούνται αδρά σε δύο μεγάλες κατηγορίες: η μία αναφέρεται στις μελέτες υγιών νεογνών και η άλλη στις μελέτες νεογνών με νόσο.

3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΓΙΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ

Σε δείγμα αίματος από τον ομφάλιο λώρο 59 υγιών νεογνών πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις TEG και στη συνέχεια τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τιμές αναφοράς παιδιών και ενηλίκων από βάσεις δεδομένων. Στα νεογνά παρατη-



Εικόνα 2. Σύγκριση ανάμεσα στις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης και στις μετρήσεις της θρομβοελαστογραφίας.¹⁰

ρήθηκε υπερπηκτικό προφίλ και, συγκεκριμένα, ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου και αυξημένη συνοχή του, ενώ επί πλέον παρατηρήθηκε αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα τόσο σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά όσο και με τους ενήλικες.¹¹ Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μια μεγαλύτερη μελέτη, με δείγμα επίσης από τον ομφάλιο λώρο, η οποία περιλάμβανε 184 τελειόμηνα και 47 πρόωρα νεογνά, τα οποία συγκρίθηκαν μεταξύ τους και με υγιείς ενήλικες. Και σε αυτή την περίπτωση διαπιστώθηκε υπερπηκτικότητα, με βράχυνση του CT στα πρόωρα νεογνά σε σχέση με τα τελειόμηνα, αλλά και στο σύνολό τους συγκριτικά με τους ενήλικες. Η μείωση του CT υποδηλώνει ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου και μάλιστα όσο μεγαλύτερη ήταν η προωρότητα, τόσο μικρότερος ήταν ο δείκτης. Παρ' όλα αυτά, ο νεοσχηματισθείς θρόμβος ενώ σχηματιζόταν ταχύτερα στα πρόωρα νεογνά τελικά ήταν ασθενέστερος.¹² Μειωμένη συνοχή του θρόμβου διαπιστώθηκε και σε αντίστοιχη μελέτη με πολύ μικρότερο όμως αριθμό (n=20) νεογνών, εύρημα το οποίο αποδόθηκε στη διαδικασία πολυμερισμού του ινώδους και όχι στη συμμετοχή των αιμοπεταλίων.¹³ Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη που περιλάμβανε 101 νεογνά και είχε σκοπό τη διερεύνηση της ακεραιότητας του ινωδολυτικού μηχανισμού. Χρησιμοποιήθηκαν για τον λόγο αυτόν διαφορετικές συγκεντρώσεις ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) στο αρχικό αντιδραστήριο (NATEM) της ROTEM και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αντίστοιχα ενηλίκων (n=23). Στην αρχική μέτρηση αναφοράς (baseline), οι τιμές MCF και MCE μεταξύ νεογνών και ενηλίκων ήταν παρόμοιες, ενώ με τη σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης του tPA παρατηρήθηκε μείωση στους δείκτες των νεογνών, η οποία όμως δεν συνοδευόταν από αντίστοιχη μείωση στα δείγματα των ενηλίκων, εύρημα το οποίο δηλώνει ταχύτερη αποσυναρμολόγηση του θρόμβου στα νεογέννητα.¹⁴ Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και μελέτες όπου, σε αντίθεση με τις προηγούμενες, δεν διαπιστώνεται κάποια διαφορά στις μετρήσεις της TEG ανάμεσα σε νεογνά (n=87) και ενήλικες (n=40).¹⁵ Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρούνται διαφορές στις μετρήσεις ανάμεσα σε νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και σε νεογνά τα οποία γεννήθηκαν με καισαρική τομή, αποδεικνύοντας ότι η μέθοδος τοκετού δεν έχει επίδραση στο ίχνος της θρομβοελαστογραφίας.¹⁶

Αρκετές μελέτες εστιάζουν στις μεταβολές του ίχνους της TEG στα παιδιά ανάλογα με την ηλικία τους. Κατά τη σύγκριση επομένως 237 νεογνών με μεγαλύτερα παιδιά έως 2 ετών αλλά και με υγιείς ενήλικες, διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά ηλικίας μικρότερης του έτους εμφανίζουν ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου και αυξημένη συνοχή του.¹⁷ Αυτή η υπερπηκτικότητα επιβεβαιώθηκε και από

μια ακόμη μεγαλύτερη μελέτη-σταθμό, που περιλάμβανε 359 παιδιά, ηλικίας 0–16 ετών, τα οποία ταξινομήθηκαν σε έξι ηλικιακές ομάδες. Διαπιστώθηκε ότι τα νεογνά και τα βρέφη έως 3 μηνών εμφανίζουν υπερπηκτικότητα και αυξημένη συνοχή του θρόμβου και μάλιστα το συγκεκριμένο εύρημα έρχεται σε αντίθεση με τον συμβατικό έλεγχο αιμόστασης στην εν λόγω ομάδα, ο οποίος ήταν δηλωτικός αιμορραγικής διάθεσης. Κλείνοντας, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι οι μεταβολές στις μετρήσεις της ROTEM είναι μεταβλητές και εξαρτώνται από την ηλικία.¹⁸ Σε παρόμοια ευρήματα οδήγησε η σύγκριση 30 τελειόμηνων υγιών νεογνών, καθώς και 17 νεογνών με αιμορραγία, με αντίστοιχες μετρήσεις που καταγράφονται στη βιβλιογραφία. Αξίζει να αναφερθεί ότι στα νεογνά με αιμορραγία, σε αντίθεση με τα υγιή, παρατηρήθηκε υποπηκτικό προφίλ.¹⁹ Αντίθετα, υποστηρίζεται από άλλους ότι οι μετρήσεις της ROTEM δεν μεταβάλλονται με την ηλικία. Μια τέτοια μελέτη αφορούσε σε 149 νεογνά και παιδιά από 1 ημέρας έως 16 ετών (30 νεογνά), αναγνωρίζεται όμως από τους συγγραφείς ότι ο υπό εξέταση πληθυσμός ήταν ετερογενής, αφού αποτελείτο τόσο από υγιή όσο και από νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια, γεγονός που αποτελούσε σημαντικό περιορισμό της μελέτης.²⁰ Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη που είχε ως σκοπό τη διερεύνηση της επαναληψιμότητας της μεθόδου με τη συμμετοχή 100 πρόωρων νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1.500 g). Η κάθε μέτρηση διενεργήθηκε εις διπλούν και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ τους, γι' αυτό και οι συγγραφείς κατέληξαν ότι μόνο μία μέτρηση είναι αρκετή και μόνο ίσως σε περιπτώσεις χαμηλού MA θα ήταν χρήσιμο ένα δεύτερο ίχνος για ένα περισσότερο αξιόπιστο αποτέλεσμα, ειδικά σε περιπτώσεις που πρόκειται να ληφθούν θεραπευτικές αποφάσεις.²¹

Μια άλλη κατηγορία μελετών αφορά σε νεογνά τα οποία ταξινομούνται ανάλογα με τον βαθμό προωρότητας, καθώς και τη σύγκριση μεταξύ τους και με τελειόμηνα νεογνά. Συνεπώς, η σύγκριση 40 πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών μεταξύ τους καθώς και με υγιείς ενήλικες κατέληξε ότι τα νεογνά στο σύνολό τους διαθέτουν έναν αιμοστατικό μηχανισμό που αντιρροπεί, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ακόμη και όταν ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον βαθμό προωρότητας.²² Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και αντίστοιχη μελέτη 65 πρόωρων νεογνών, τα οποία επίσης χωρίστηκαν ανάλογα με τον βαθμό της προωρότητας σε δύο ομάδες, χωρίς να διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Αντίθετα, η μόνη παράμετρος στην οποία παρατηρήθηκε ουσιαστική διαφορά αφορά στην ινωδόλυση και μάλιστα όσο μεγαλύτερη ήταν η προωρότητα τόσο μεγαλύτερη ήταν και η ινωδολυτική δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στο ότι τα νεογνά με τη μεγαλύτερη προωρότητα εμφανίζουν συχνότερα σύνδρομο αναπνευστικής

δυσχέρειας, κατάσταση που συνδέεται και στους ενήλικες με αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα.²³ Στο ίδιο συμπέρασμα, όσον αφορά στην ινωδόλυση, κατέληξε μια μεγάλη μελέτη η οποία περιλάμβανε 198 τελειόμηνα και 84 πρόωρα νεογνά. Συγκεκριμένα, η ινωδόλυση στα πρόωρα νεογνά συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης. Σε αντίθεση όμως με την προηγούμενη μελέτη δεν παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, ενώ η αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας αποδόθηκε στη φυσιολογική για την ηλικία ανεπάρκεια των αναστολέων της ινωδόλυσης.²⁴ Η σύγκριση, τέλος, δύο ομάδων νεογνών, η μια με φυσιολογικό για την ηλικία κύησης βάρος (n=48) και η δεύτερη με χαμηλό για την ηλικία κύησης βάρος (n=45), τόσο πρόωρων όσο και τελειόμηνων, κατέληξε ότι σε αντίθεση με τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης, οι οποίες ήταν σαφώς επηρεασμένες, τα ευρήματα της ROTEM ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τα ευρήματα της ROTEM αποδείχθηκαν επί πλέον περισσότερο αντιπροσωπευτικά από τις συμβατικές εξετάσεις, επειδή κανένα από τα νεογνά δεν παρουσίασε αιμορραγία ή θρόμβωση καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (follow up), η οποία διήρκεσε 18 μήνες.²⁵

4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ

4.1. Νεογνά με σήψη

Η χρήση της TEG σε νεογνά με σήψη προσέδωσε από νωρίς το ενδιαφέρον των ερευνητών. Η πρώτη μελέτη που διενεργήθηκε αφορούσε σε 43 νεογνά τα οποία εισήχθησαν στη χειρουργική κλινική και ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη αποτελείτο από τα μη σηπτικά νεογνά (n=16), η δεύτερη από τα νεογνά με επιβεβαιωμένη σήψη (n=12) και η τρίτη από τα νεογνά με αρχόμενη σήψη (n=15). Διαπιστώθηκε ότι από τα 27 νεογνά με αρχόμενη και επιβεβαιωμένη σήψη, τα 22 εμφάνισαν υποπηκτικότητα και τα 4 υπερπηκτικότητα, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το παθολογικό αποτέλεσμα στην TEG έχει μεγαλύτερη ευαισθησία συγκριτικά με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων.²⁶ Στο ίδιο μήκος κύματος αρκετά έτη αργότερα, εξετάστηκαν 91 πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά με επιβεβαιωμένη ή πιθανή σήψη και διαπιστώθηκε ότι τα πρώτα εμφανίζουν υποπηκτικό προφίλ στη ROTEM, εύρημα που συσχετίζεται και με τη βαρύτητα της σήψης. Η ανίχνευση της υποπηκτικότητας, επομένως, θα μπορούσε να συμβάλλει σε έγκαιρη διάγνωση της σήψης και ταχύτερη παρέμβαση. Αντίθετα, τα νεογνά με την πιθανή σήψη παρουσιάζουν υπερπηκτικό προφίλ, γεγονός που αποδίδεται στον δυναμικό και μεταβαλλόμενο χαρακτήρα της διάχυτης

ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ), όπου στην εν λόγω περίπτωση οι διαταραχές της αιμόστασης τελικά αντιρροπούνται, με αποτέλεσμα να μην καταναλώνονται οι παράγοντες της πήξης που οδηγούν σε υποπηκτικότητα.²⁷

4.2. Νεογνά με συγγενή καρδιακή νόσο

Τα νεογνά με συγγενή καρδιακή νόσο (congestive heart disease, CHD) αποτελούν την ομάδα νεογνών με νόσο που μελετήθηκαν περισσότερο. Η σύγκριση 59 νεογνών και βρεφών (<1 έτους), τα οποία ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη (group I) να απαρτίζεται από 24 νεογνά και βρέφη που επρόκειτο να υποβληθούν σε ελάχιστον επεμβάσεις (ASA I) και τη δεύτερη (group II) να αποτελείται από 35 νεογνά και βρέφη με σοβαρή CHD (ASA III-IV), κατέληξε ότι ακόμη και τα νεογνά με τη σοβαρή καρδιοπάθεια διαθέτουν έναν αιμοστατικό μηχανισμό που μπορεί και αντιρροπεί ικανοποιητικά.²⁸ Ιδιαίτερο επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζει η διερεύνηση του αιμοστατικού μηχανισμού σε 10 νεογνά, τα οποία υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass, CPB) με την τεχνική της βαθιάς υποθερμίας με καρδιακή παύση (deep hypothermic circulatory arrest, DHCA), όπου τελικά διαπιστώθηκε δυσλειτουργία της πλασματικής αιμόστασης. Επί πλέον, η ROTEM αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη στην καθοδήγηση των μεταγγίσεων στους συγκεκριμένους ασθενείς.²⁹ Όσον αφορά στη μετεγχειρητική ανάγκη για χορήγηση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος συγκεκριμένα (fresh frozen plasma, FFP), οι μετρήσεις της TEG είχαν προγνωστική αξία για τα νεογνά που δεν είχαν λάβει προεγχειρητικά ως ρουτίνα FFP.³⁰ Και στην περίπτωση 119 νεογνών και παιδιών <10 ετών με CHD, τα οποία υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με CPB, οι μετρήσεις της ROTEM είχαν προγνωστική αξία αναφορικά με τη διεγχειρητική αιμορραγία, γεγονός που δεν ισχύει για τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης καθιστώντας τη μέθοδο κατάλληλη για την ορθή καθοδήγηση των μεταγγίσεων. Συγκεκριμένα, αξίζει να αναφερθεί κάποιος στις μετρήσεις της συγκέντρωσης του ινωδογόνου μετά τη CPB, οι οποίες στα νεογνά δεν συμβάδιζαν με τις αντίστοιχες της ROTEM, ενώ, αντίθετα, ήταν εναρμονισμένες στα παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης του έτους. Συμπερασματικά, στα παιδιά ηλικίας μικρότερης του έτους η ROTEM φαίνεται να αντικατοπτρίζει τη λειτουργική ακεραιότητα του ινωδογόνου αντικειμενικότερα από τη μέτρηση των επιπέδων του και κατά συνέπεια μπορεί να καθοδηγεί πιο αποτελεσματικά τις μεταγγίσεις παραγώγων αίματος.³¹ Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη νεογνών με CHD, τα οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με CPB και αντιμετώπιστηκαν με συγκεκριμένο πρωτόκολλο μεταγγίσεων. Και σε αυτή την

περίπτωση η ROTEM μπόρεσε να προβλέψει τη θρομβοπενία και την υποϊνωδογοναιμία και συνεπώς να κατευθύνει ορθότερα τις μεταγγίσεις.³² Όσον αφορά στις μετρήσεις της ROTEM ανάλογα με την παρουσία κυάνωσης σε 413 παιδιά (νεογνά=119) με CHD, διαπιστώθηκε ότι στους κυανωτικούς ασθενείς τα ευρήματα ήταν συμβατά με αιμορραγική διάθεση και υποπηκτικότητα σε αντίθεση με τους μη κυανωτικούς, ενώ παρατηρήθηκε ταχύτερη έναρξη σχηματισμού του θρόμβου και κατά συνέπεια υπερπηκτικότητα στα νεογνά συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά.³³ Τα εν λόγω ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλους, καθώς η εξέταση νεογνών και παιδιών με CHD (<2 ετών), κυανωτικών και μη, κατέληξε ότι οι μετρήσεις της TEG δεν διαφέρουν ούτε εξαρτώνται από την ηλικία. Παρ' όλα αυτά και στη συγκεκριμένη περίπτωση αναγνωρίζεται ότι η μέθοδος είναι σε θέση μετεγχειρητικά να εντοπίσει τις διαταραχές στην αιμόσταση αποτελεσματικότερα από τις συμβατικές εξετάσεις.³⁴

Από την άλλη, η μοναδική μελέτη που αφορά στην εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου σε νεογνά με CHD, τα οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και έχριζαν μετάγγισης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα και η ένταση των μεταγγίσεων αυξάνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο.³⁵ Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μετρήσεις σε νεογνά με πνευμονική υπέρταση και συγκεκριμένα σε 10 νεογνά με επίμονη πνευμονική υπέρταση, τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (iNO). Οι μετρήσεις αποκάλυψαν υποπηκτικότητα με καθυστέρηση στην έναρξη του σχηματισμού του θρόμβου και δημιουργία ασθενέστερων τελικά θρόμβων, εύρημα που διαπιστώνεται και στους ενήλικες με την ίδια πάθηση.^{36,37}

4.3. Νεογνά με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή περιγεννητική υποξία/ασφυξία

Οι μετρήσεις σε 49 πρόωρα νεογνά, 16 από τα οποία με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, για 21 ημέρες μετά τη γέννηση, οδήγησαν στη διαπίστωση ότι τα νεογνά με την αιμορραγία εμφάνιζαν υπερπηκτικό προφίλ που διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (follow up) και ήταν ανεξάρτητο από τη βαρύτητα της αιμορραγίας.³⁸ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη νεογνών με υποξία ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (n=22), με σκοπό τη διερεύνηση του αιμοστατικού μηχανισμού σε διαφορετικές θερμοκρασίες, προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος

της θεραπευτικής υποθερμίας στην αιμόσταση. Για κάθε νεογνό πραγματοποιήθηκαν δύο διαφορετικές μετρήσεις σε διαφορετικές θερμοκρασίες και διαπιστώθηκε ότι ο αιμοστατικός μηχανισμός είναι περισσότερο ευαίσθητος στη χαμηλή θερμοκρασία, η οποία όμως δεν φαίνεται να έχει τελικά επίδραση στη συνοχή του θρόμβου.³⁹ Τέλος, αντίστοιχη μελέτη σε 93 νεογνά με περιγεννητική υποξία και 7 με περιγεννητική ασφυξία που διενεργήθηκε κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων ημερών της ζωής τους, κατέληξε ότι τα νεογνά με την ασφυξία παρουσιάζουν υπερπηκτικό προφίλ σε σύγκριση τόσο με τα υγιή νεογνά που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, όσο και με τα νεογνά με την ήπια υποξία, ενώ τα τελευταία παρουσίαζαν υπερπηκτικότητα σε σχέση με τα υγιή.⁴⁰

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο όρος "developmental hemostasis" είναι ιδιαίτερα εύστοχος, δεδομένης της διαρκώς μεταβαλλόμενης φύσης της αιμόστασης. Το υγιές νεογνό δεν βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση ή αιμορραγία, η εύθραυστη όμως αυτή ισορροπία διαταράσσεται εύκολα στο πάσχον νεογνό. Στη σχετική περίπτωση οι συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης εμφανίζουν σημαντικούς περιορισμούς και δυσχέρειες, με αποτέλεσμα να μην είναι ιδιαίτερα βοηθητικές. Αντίθετα, η θρομβοελαστομετρία διενεργείται παρά την κλίνη του ασθενούς, τα πρώτα αποτελέσματα εξάγονται μέσα σε 10 min και περιγράφεται ολόκληρη η διαδικασία από την έναρξη σχηματισμού του θρόμβου μέχρι τη λύση του. Η βιβλιογραφία η οποία είναι διαθέσιμη για το συγκεκριμένο θέμα παραμένει περιορισμένη. Παρ' όλα αυτά, οι δυνατότητες της μεθόδου αποτελούν ισχυρό κίνητρο για την περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών εφαρμογών της, ιδιαίτερα σε αυτή την τόσο ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα. Συμπερασματικά, είναι κοινώς παραδεκτή η ανάγκη για τη διενέργεια μεγαλύτερων μελετών σχετικά με τον ασφαλή καθορισμό ορίων αναφοράς και την αύξηση της βάσης δεδομένων, ώστε η ιδιαιτερότητα του μηχανισμού της αιμόστασης στα νεογνά να μην αποτελεί περιορισμό για τη βέλτιστη ιατρική αντιμετώπισή τους. Επίσης, είναι κοινή η πεποίθηση ότι η θρομβοελαστογραφία μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο στη νεογνολογική μονάδα, κυρίως για το πάσχον νεογνό, και να καθιερωθεί πιθανόν μελλοντικά ως μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της αιμόστασης σε αυτή την ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα.

ABSTRACT

The use of thromboelastography in neonatology

E. PETROU,¹ R. SOKOU,² A. KONSTANTINIDI,² A. TSANTES¹¹Laboratory of Hematology and Blood Bank Unit, "Attiko" University Hospital, Athens,²Neonatal Intensive Care Unit, "Aghios Panteleimon" General Hospital of Nikaia, Pireus, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(3):299–305*

Neonates comprise a group of patients with several particularities, amongst which is that of hemostasis. Healthy newborn infants are not vulnerable to either thrombosis or hemorrhage, although abnormalities in the standard coagulation tests are common within the neonatal population. This delicate balance, however, is easily disturbed in critically ill neonates, when the risk of a threatening hemorrhage increases. Thromboelastography (TEG) is an assay of global hemostasis which takes place in real time, the first results of which are available within 10 minutes of test initiation and can be observed on a bedside monitor (point of care). TEG is an appealing alternative to conventional tests, which are not totally representative in neonatal patients. Whereas literature on the use of thromboelastometry (TEM) in adults and children is abundant, studies on TEG/TEM use in neonates have been rare. A recent surge of interest is apparent in TEG/TEM use, increasingly focused on the neonatal population, with the aim of establishing reference values for this specific age group and evaluating the validity of TEG/TEM in providing early diagnosis in various neonatal morbidities. It is still to be determined if this point of care method can justifiably claim a routine role in the neonatal intensive care unit (ICU).

Key words: Hemostasis, Neonates, Neonatology, Thromboelastography, Thromboelastometry

Βιβλιογραφία

- ANDREW M, PAES B, MILNER R, JOHNSTON M, MITCHELL L, TOLLEFSEN DM ET AL. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987, 70:165–172
- FRANCHINI M. Hemostasis and aging. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006, 60:144–151
- MONAGLE P, MASSICOTTE P. Developmental hemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011, 16:294–300
- REVEL-VILK S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012, 2012:450–454
- PICHLER E, PICHLER L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. *Wien Med Wochenschr* 2008, 158:385–395
- MONAGLE P, IGNJATOVIC V, SAVOIA H. Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Rev* 2010, 24:63–68
- TRAPANI LM. Thromboelastography: Current applications, future directions. *OJAnes* 2013, 3:23–27
- VAN GEFFEN M, VAN HEERDE WL. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res* 2012, 129:681–687
- TEM INNOVATIONS GMBH. ROTEM[®] delta operating manual. Version 2.6.0.02.EN. Tem Innovations GmbH, Munich
- WHITING D, DINARDO JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol* 2014, 89:228–232
- EDWARDS RM, NAIK-MATHURIA BJ, GAY AN, OLUTOYE OO, TERUYA J. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am J Clin Pathol* 2008, 130:99–102
- STRAUSS T, LEVY-SHRAGA Y, RAVID B, SCHUSHAN-EISEN I, MAAYAN-METZGER A, KUINT J ET AL. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost* 2010, 103:344–350
- CVIRN G, GALLISTL S, KUTSCHERA J, WAGNER T, FERSTL U, JURGENS G ET AL. Clot strength: A comparison between cord and adult blood by means of thromboelastometry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008, 30:210–213
- SIDLIK R, STRAUSS T, MORAG I, SHENKMAN B, TAMARIN I, LUBETSKY A ET AL. Assessment of functional fibrinolysis in cord blood using modified thromboelastography. *Pediatr Blood Cancer* 2016, 63:839–843
- MIRABELLA L, COTOIA A, COLACICCO G, TULLO L, SALATTO P, MOLLICA G ET AL. Reference values for coagulation assessment in full-term newborns. *Minerva Anesthesiol* 2017, 83:369–374
- SCHOTT NJ, EMERY SP, GARBEE C, WATERS J. Thromboelastography in term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018, 31:2599–2604
- MILLER BE, BAILEY JM, MANCUSO TJ, WEINSTEIN MS, HOLBROOK GW, SILVEY EM ET AL. Functional maturity of the coagulation system in children: An evaluation using thromboelastography. *Anesth Analg* 1997, 84:745–748
- OSWALD E, STALZER B, HEITZ E, WEISS M, SCHMUGGE M, STRASAK A ET AL. Thromboelastometry (ROTEM) in children: Age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth* 2010, 105:827–835
- SEWELL EK, FORMAN KR, WONG EC, GALLAGHER M, LUBAN NL, MAS-SARO AN. Thromboelastography in term neonates: An alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child*

- Fetal Neonatal Ed* 2017, 102:F79–F84
20. RAVN HB, ANDREASEN JB, HVAS AM. Does whole blood coagulation analysis reflect developmental haemostasis? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017, 28:218–223
 21. GHIRARDELLO S, RAFFAELI G, SCALAMBRINO E, CHANTARANGKUL V, CAVALLARO G, ARTONI A ET AL. The intra-assay reproducibility of thromboelastography in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2018, 127:48–52
 22. KETTNER SC, POLLAK A, ZIMPFER M, SEYBOLD T, PRUSA AR, HERKNER K ET AL. Heparinase-modified thromboelastography in term and preterm neonates. *Anesth Analg* 2004, 98:1650–1652
 23. MOTTA M, GUARAGNI 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
 24. SOKOU R, FOUDOULAKI-PAPARIZOS L, LYTRAS T, KONSTANTINIDI A, THEODORAKI M, LAMBADARIDIS I ET AL. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med* 2017, 55:1592–1597
 25. SOKOU R, KONSTANTINIDI A, STEFANAKI C, TSANTES AG, PARASTATIDOU S, LAMPROPOULOU K ET AL. Thromboelastometry: Studying hemostatic profile in small for gestational age neonates – a pilot observational study. *Eur J Pediatr* 2019, 178:551–557
 26. GRANT HW, HADLEY GP. Prediction of neonatal sepsis by thromboelastography. *Pediatr Surg Int* 1997, 12:289–292
 27. SOKOU R, GIALLOUROU S, KONSTANTINIDI A, PANTAVOU K, NIKOLOPOULOS G, BONOVAS S ET AL. Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: An observational study. *Eur J Pediatr* 2018, 177:355–362
 28. HAZINGER 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, 97:545–552
 29. STRAUB A, SCHIEBOLD D, WENDEL HP, HAMILTON C, WAGNER T, SCHMID E ET AL. Using reagent-supported thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic changes in congenital heart surgery employing deep hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 34:641–647
 30. FARAONI D, FENGER-ERIKSEN C, GILLARD S, WILLEMS A, LEVY JH, 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. *Paediatr Anaesth* 2015, 25:573–579
 31. KIM E, SHIM HS, KIM WH, LEE SY, PARK SK, YANG JH ET AL. 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, 30:1172–1178
 32. SCOTT JP, NIEBLER RA, STUTH EAE, NEWMAN DK, TWEDDELL JS, BERCOVITZ RS ET AL. Rotational thromboelastometry rapidly predicts thrombocytopenia and hypofibrinogenemia during neonatal cardiopulmonary bypass. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2018, 9:424–433
 33. KIM JY, SHIN YR, KIL HK, PARK MR, LEE JW. Reference intervals of thromboelastometric evaluation of coagulation in pediatric patients with congenital heart diseases: A retrospective investigation. *Med Sci Monit* 2016, 22:3576–3587
 34. RIZZA A, DI FELICE G, LUCIANO R, PORZIO O, PANIZZON O, MURACA M ET AL. Calibrated automated thrombogram values in infants with cardiac surgery before and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Res* 2017, 160:91–96
 35. FARAONI D, EMANI S, HALPIN E, BERNIER R, EMANI SM, DINARDO JA ET AL. Relationship between transfusion of blood products and the incidence of thrombotic complications in neonates and infants undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017, 31:1943–1948
 36. TANRIVERDI S, KOROGU OA, UYGUR O, BALKAN C, YALAZ M, KULTUR-SAY N. The effect of inhaled nitric oxide therapy on thromboelastogram in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 2014, 173:1381–1385
 37. VRIGKOU E, TSANGARIS I, BONOVAS S, KOPTERIDES P, KYRIAKOU E, KONSTANTONIS D ET AL. Platelet and coagulation disorders in newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension. *Platelets* 2019, 30:646–651
 38. RADICIONI M, BRUNI A, BINI V, VILLA A, FERRI C. Thromboelastographic profiles of the premature infants with and without intracranial hemorrhage at birth: A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015, 28:1779–1783
 39. FORMAN KR, WONG E, GALLAGHER M, McCARTER R, LUBAN NL, MAS-SARO AN. Effect of temperature on thromboelastography and implications for clinical use in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Pediatr Res* 2014, 75:663–669
 40. KONSTANTINIDI A, SOKOU R, TSANTES A, VALSAMI S, KOUSKOUNI E, GOUNARIS A ET AL. Thromboelastography and coagulation profile in neonates with perinatal hypoxia-asphyxia. *J Neonatal-Perinatal Med* 2017, 10:209–231
- Corresponding author:*
- E. Petrou, 35 Kiprion Agoniston street,
135 62 Aghioi Anargiroi, Greece
e-mail: drelenipetrou@gmail.com
-