

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Τίτλος: Διερεύνηση των μεταβολών του συστήματος αιμόστασης από τη νεογνική στη βρεφική ηλικία με τη μέθοδο της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας.

Υποψήφια Διδάκτωρ: Μακρογιάννη Αθανασία

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή: Τσαντές Αργύριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)

Ιακωβίδου Νικολέττα, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Κοκόρη Στυλιανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αιμόσταση αποτελεί μία σύνθετη και δυναμική διαδικασία που εξισορροπεί τις συνιστώσες των αντι-πηκτικών και προ-πηκτικών παραγόντων, επιτρέποντας την απάντηση του οργανισμού στην αιμορραγία ενώ παράλληλα αποτρέπει την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης παρεμποδίζοντας τη θρόμβωση. Ο μηχανισμός της αιμόστασης διακρίνεται στην πρωτογενή αιμόσταση, τη δευτερογενή αιμόσταση και στο σύστημα ινωδόλυσης.

Το αιμοστατικό σύστημα των νεογνών έχει αποδειχθεί από πρόσφατες μελέτες ότι εμφανίζει σημαντικές ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές συγκριτικά με αυτό των ενηλίκων, οι οποίες όμως αποκαθίστανται σταδιακά, οι περισσότερες μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, οπότε το σύστημα αιμόστασης των βρεφών θεωρείται παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων. Παρά την ύπαρξη των διαφορών αυτών, στα υγιή νεογνά δεν παρατηρείται αιμορραγική ή θρομβωτική διάθεση, αντιθέτως όμως σε παρουσία παθολογικών καταστάσεων η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, προδιαθέτοντας έτσι σε αιμορραγία ή και θρόμβωση. Η κατανόηση των διακυμάνσεων των φυσιολογικών τιμών των παραγόντων του αιμοστατικού μηχανισμού στα νεογνά και βρέφη και η ύπαρξη ακρίβειας κατά την εργαστηριακή ανάλυση των δειγμάτων αίματος, είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την έγκαιρη και αξιόπιστη διάγνωση των διαταραχών της πήξης και κατ' επέκταση για την έγκαιρη και στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση. Η θρομβοελαστομετρία, μια ιξωδοελαστική, δυναμική μέθοδος, παρέχει δεδομένα που επιτρέπουν μια σφαιρική εκτίμηση του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης. Παράμετροι της θρομβοελαστομετρίας θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτελέσουν οδηγό για τη θέσπιση ορίων φυσιολογικών τιμών των παραγόντων του αιμοστατικού μηχανισμού σε αυτό το ηλικιακό φάσμα.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση των μεταβολών που συμβαίνουν στο αιμοστατικό σύστημα κατά τη μετάβαση από την νεογνική στην βρεφική ηλικία στον ίδιο πληθυσμό υγιών νεογνών με την μέθοδο της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας.

Υλικό & Μέθοδος: Πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης στην οποία θα συμπεριληφθούν τελειόμηνα υγιή νεογνά που θα γεννηθούν στο μαιευτήριο του Γ.Ν. Νίκαιας κατά το χρονολογικό έτος 2020 – 2021. Για όλα τα νεογνά της μελέτης θα ληφθεί λεπτομερές οικογενειακό, μαιευτικό, περιγεννητικό και νεογνικό ιστορικό. Επίσης, θα πραγματοποιηθεί καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των νεογνών. Σε όλα τα νεογνά και τα βρέφη η αιμοληψία θα διενεργείται από περιφερικό αγγείο με βελόνα φλεβοκέντησης με πτερύγια - “πεταλούδα” - μεγέθους G23. Το 1^ο δείγμα για τη διενέργεια θρομβοελαστομετρίας (TEM), θα λαμβάνεται την 2^η – 3^η ημέρα ζωής παράλληλα με τον απαιτούμενο για οποιονδήποτε ιατρικό λόγο εργαστηριακό έλεγχο (π.χ. καθορισμός ομάδας αίματος, μέτρηση χολερυθρίνης, κ.ά.). Το 2^ο δείγμα θα λαμβάνεται σε ηλικία 6 μηνών, με την προϋπόθεση ότι τα βρέφη δεν παρουσιάζουν κλινική εικόνα λοίμωξης το τελευταίο δεκαήμερο.

Για τις μετρήσεις TEM θα χρησιμοποιηθεί η συσκευή «περιστρεφόμενης θρομβοελαστομετρίας» 4 καναλιών (ROTEM® Whole Blood Haemostasis System Rotation Thromboelastography Tem Innovations GmbH, Munich, Germany). Όλα τα δείγματα ολικού αίματος θα εξεταστούν στη συσκευή ROTEM® εντός 30 λεπτών από την αιμοληψία. Οι διενεργούμενες εξετάσεις – θρομβοελαστογραφικά γραφήματα- θα καταγράφονται για 90 λεπτά της ώρας. Οι δοκιμασίες TEM που θα εκτιμηθούν κατά την διάρκεια της μελέτης είναι η EXTEM, (παραγόντων VII, X, V, II, και ινωδογόνου), INTEM (παραγόντων XII, XI, IX, VIII, X, V, II, και ινωδογόνου), FIBTEM (ποσοτικής και ποιοτικής επάρκεια του ινωδογόνου), NATEM (δοκιμασία ευαίσθητη σε ενδογενείς ενεργοποιητές).

PhD THESIS

Title: “Investigation hemostatic system’s changes from neonatal age to infancy by the method of rotational thromboelastometry”

PhD candidate: Makrogianni Athanasia

Three-member Advisory Committee: Tsantes Argyrios, Associate professor, Medical School, University of Athens (Supervisor)

Iakovidou Nikoletta, Associate professor, Medical School, University of Athens

Kokori Stiliani, Assistant professor, Medical School, University of Athens

ABSTRACT

Introduction: Hemostasis is a complex process that balances pro and anticoagulant forces to protect the body from uncontrolled bleeding secondary to vessel injury while at the same time preventing excessive clotting. The hemostatic system can be further distinguished into primary, secondary, and tertiary hemostasis.

Recent studies have shown significant differences between the neonatal and adult hemostatic system. Most of these differences are eliminated by the age of six months and the infant’s hemostatic system approximates that of the adult. Despite these differences, in healthy newborns there is no bleeding or thrombotic diathesis, however, this equilibrium can be deranged in pathological conditions, leading in hemorrhage or thrombosis. The determination of normal values of the hemostatic system factors in newborns and infants, is necessary for early diagnosis and therapeutic intervention of coagulation disorders in this population. Thromboelastometry, a viscoelastic, dynamic method, delivers data that allow for a global assessment of coagulation and fibrinolysis system. Thromboelastometry parameters could help establish ranges of normal values for hemostatic system factors during these first months of life.

Aim: The aim of this study is to investigate hemostatic system changes from neonatal age to infancy in the same population of healthy neonates, using the method of rotational thromboelastometry.

Material and method: This is an observational study enrolling healthy neonates born at the Obstetrics Unit of General Hospital of Nikea- Pireus “Ag. Panteleimon” during 2020- 2021. Demographic data and information on family, obstetric, perinatal and neonatal history will be recorded for all the participants. Arterial blood sample will be acquired in all neonates and infants through a peripheral vessel with a size G23 venipuncture needle with flaps - "butterfly". The 1st sample for thromboelastometry (TEM) will be obtained during the 2nd - 3rd day of life along with the indicated for any medical reason laboratory tests (eg

determination of blood group, bilirubin measurement, etc.). The 2nd TEM analysis will be performed at the age of 6 months in infants without symptoms of infection in the last ten days.

The 4-channel "rotating thromboelastometry" device (ROTEM® Whole Blood Haemostasis System Rotation Thromboelastography Tem Innovations GmbH, Munich, Germany) will be used for TEM measurements. All blood samples will be tested within the first 30 minutes of the blood sampling and thromboelastographic graphs will be recorded for 90 minutes.

TEM tests that will be performed during this study include EXTEM, (factors VII, X, V, II, and fibrinogen), INTEM (factors XII, XI, IX, VIII, X, V, II, and fibrinogen), FIBTEM (quantitative and qualitative adequacy of fibrinogen), NATEM (sensitive to endogenous activators test).