

Τίτλος:

Θρομβοελαστομετρία με την μέθοδο NATEM σε νεογνά με υπολειπόμενη ενδομήτρια αύξηση

Υποψήφια διδάκτωρ:

Καραπατή Ελένη

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Θεοδώρα Μπούτσικου (επιβλέπον μέλος ΔΕΠ), Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Νεογνολογική κλινική, , Αρεταίειο Νοσοκομείο
2. Ζωή Ηλιοδρομίτη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Νεογνολογική κλινική, , Αρεταίειο Νοσοκομείο
3. Σερένα Βαλσάμη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας και Αιμοδοσίας ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Περίληψη:

Η αιμόσταση, δηλαδή η ικανότητα του οργανισμού να σχηματίζει θρόμβο ύστερα από αγγειακή βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας αλλά και η ακόλουθη απομάκρυνση του θρόμβου και η επιδιόρθωση του ιστού, είναι καίριας σημασίας για την ανθρώπινη ζωή. Ο μηχανισμός της πήξης είναι πολύπλοκος και αφορά πολλές αλληλένδετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αγγειακού ενδοθηλίου, παραγόντων πήξης, αιμοπεταλίων, αντιπηκτικών, πρωτεολυτικών και ινωδολυτικών ενζύμων. Στην νεογνική περίοδο ο αιμοστατικός μηχανισμός ακόμα δεν είναι πλήρως ανεπτυγμένος όπως του ενηλίκου. Υπόκειται σε πολλές αλλαγές κατά την διάρκεια της ανάπτυξης και την μετάβαση από την νεογνική στην παιδική ηλικία και μετέπειτα την ενηλικίωση, μια διαδικασία που ονομάζεται αναπτυξιακή αιμόσταση (developmental hemostasis). Εργαστηριακά οι διαταραχές αυτές παρακολουθούνται στην καθημερινή κλινική πράξη με τις ακόλουθες δοκιμασίες πήξης: αριθμός αιμοπεταλίων, χρόνος προθρομβίνης (PT), χρόνος ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης (APTT), ινωδογόνο, χρόνος ροής, D-Dimers, INR.

Εντούτοις, οι εξετάσεις αυτές δεν μας παρέχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με την δυναμική του θρόμβου, την λειτουργία των αιμοπεταλίων και το σύστημα ινωδόλυσης. Παράλληλα η δυσκολία στην αιμοληψία των νεογνών, η αυξημένη ποσότητα αίματος που απαιτείται για τις ανωτέρω εξετάσεις αλλά και η δυσκολία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους λόγω των ποσοτικών και ποιοτικών

διαφορών στον μηχανισμό της πήξης κατά την νεογνική περίοδο, καθιστά αναγκαία την μελέτη του αιμοστατικού μηχανισμού με νέες μεθόδους.

Η θρομβοελαστομετρία (ROTEM) είναι μια δυναμική διαδικασία κατά την οποία μελετάται η δημιουργία, η κινητικότητα, η σταθεροποίηση του θρόμβου αλλά και η ύστερη λύση του και η μετέπειτα ινωδολυτική διαδικασία στο σύνολό της με μικρή ποσότητα ολικού αίματος (μόλις 0,3 ml). Στην μέθοδο NATEM (Non – activated Rotational Thromboelastometry) το δείγμα ενεργοποιείται μόνο με το αντιδραστήριο CaCl₂. Έχει με τον τρόπο αυτό μεγάλη ευαισθησία σε οποιονδήποτε ενδογενή παράγοντα πήξης, όπως για παράδειγμα τον ιστικό παράγοντα που εκφράζεται στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, με καίριο ρόλο στην διαδικασία της πήξης. Η δοκιμασία αυτή όχι μόνο θεωρείται μεγάλης ειδικότητας προς τον εντοπισμό οποιαδήποτε απόκλισης από την φυσιολογική παθολογία, όπως για παράδειγμα λοίμωξη, σήψη, ή κίρρωση του ήπατος, αλλά δίνει ταυτόχρονα σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και σε περιπτώσεις τραύματος ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ).

Μέχρι σήμερα λίγες μελέτες έχουν διενεργηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό με την μέθοδο ROTEM. Ειδικότερα η μέθοδος NATEM έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ενήλικους και σπανιότερα σε νεογνά με συγκεκριμένη παθολογία.

Με τον όρο ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (Intrauterine Growth Restriction IUGR) ορίζεται η αδυναμία του εμβρύου να επιτύχει το ενδογενές δυναμικό αύξησης, λόγω ανεπάρκειας της μητρο- εμβryo- πλακουντιακής μονάδας. Οι επιλοκές ενός νεογνού με ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης είναι πολυάριθμες και χωρίζονται σε άμεσες, που αφορούν την άμεση περιγεννητική περίοδο και σε μακροπρόθεσμες, που αφορούν την μετέπειτα ψυχοσωματική και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη του παιδιού. Όσον αφορά τον μηχανισμό της πήξης στα νεογνά αυτά παρατηρείται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, παρατεταμένοι χρόνοι PT, INR, aPTT, χαμηλό ινωδογόνο, και μειωμένος αριθμός παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ.

Στόχος της μελέτης είναι να καθοριστούν οι τιμές της δοκιμασίας NATEM σε δείγματα ομφάλιου λώρου από νεογνά με προγεννητική ή μεταγεννητική διάγνωση ενδομήτριας υπολειπόμενης αύξησης (Intrauterine Growth Restriction IUGR). Το μηχάνημα που θα χρησιμοποιηθεί για τις μετρήσεις του NATEM είναι το ROTEM® δέλτα. Θα χρησιμοποιηθούν μόνο τα πρωτότυπα αντιδραστήρια και θα ακολουθούνται πιστά οι κατευθυντήριες οδηγίες της κατασκευαστικής εταιρίας. Στα νεογνά που γεννιούνται στο μαιευτήριο με διάγνωση IUGR θα λαμβάνεται δείγμα αίματος ομφάλιου λώρου, το οποίο θα επεξεργάζεται με τη δοκιμασία NATEM εντός διαστήματος 30- 120 λεπτών σε θερμοκρασία 37°C. Η παρούσα εργασία θα αποτελέσει μία προοπτική μελέτη, της οποίας το δείγμα θα αποτελέσουν IUGR νεογνά που θα γεννηθούν στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, κατά το χρονικό διάστημα των δύο επόμενων ετών. Θα χρησιμοποιηθεί ενδεδειγμένη στατιστική ανάλυση για την επεξεργασία των δεδομένων.

PHD RESEARCH PROPOSAL

Title:

Thromboelastometry with NATEM method in neonates with intrauterine growth restriction

PhD candidate:

Karapati Eleni

Advisory Committee:

1. Theodora Boutsikou(Supervisor), Associate Professor of Pediatrics- Neonatology, Neonatal Department, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Aretaieio Hospital, Athens, Greece
2. Zoil Iliodromiti, Assistant Professor of Pediatrics- Neonatology, Neonatal Department, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Aretaieio Hospital, Athens, Greece
3. Serena Valsami, Assistant Professor, Hematology Department, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Aretaieio Hospital, Athens, Greece

Summary:

Hemostasis, the process of clot formation after vascular damage and subsequent clot removal and tissue repair, is a complex regulatory mechanism, involving various interactions between vascular endothelium, coagulation factors, platelets, anticoagulants, proteolytic and fibrinolytic enzymes. In the neonatal period the hemostatic mechanism is not yet fully developed compared to adulthood. It undergoes several developmental changes through the transition from infancy to childhood and later adulthood, a process called developmental hemostasis. In vitro, these disorders are monitored in daily clinical practice with the following coagulation tests: platelet count, prothrombin time (PT), activated thromboplastin time (APTT), fibrinogen, flow time, D-Dimers, INR.

However, these tests do not provide enough information about thrombus dynamics, platelet function and the fibrinolysis system. At the same time, restrictions in blood collection in newborns, along with the difficulty in interpreting their results due to quantitative and qualitative differences in the coagulation mechanisms during the neonatal period necessitates the study of hemostatic mechanisms with new methods.

Thromboelastometry (ROTEM) is a dynamic process in which the formation, motility, stabilization of the thrombus and its subsequent solution and fibrinolytic process as a whole are studied with a small amount of whole blood (only 0.3 ml). In

the NATEM (Non - activated Rotational Thromboelastometry) method the sample is activated only with the CaCl_2 reagent. It is thus highly sensitive to any endogenous coagulation factor, such as tissue factor expressed in circulating monocytes, with a key role in the coagulation process. This test is not only highly specialized in detecting any deviation from normal pathology, such as infection, sepsis or cirrhosis of the liver, but also provides important information about the activation of the coagulation mechanism in cases of trauma or disseminated intravascular coagulation (DIC).

To date, few studies have been performed in the pediatric population in general with the ROTEM method. In particular, the NATEM method has been used in a few cases and mainly in adults and rarely in newborns as a whole, let alone in newborns with a specific pathology.

The term intrauterine growth restriction (Intrauterine Growth Restriction –(IUGR) reflects failure of the fetus to achieve its intrinsic growth potential due to pathology of the fetal- maternal- placental unit. The complications of an IUGR newborn are short- and long- term, reflecting the immediate perinatal period and subsequent psychosomatic and neurodevelopmental development of the child, respectively. Regarding the coagulation mechanism in these newborns, there is reduced platelet count, prolonged PT, INR, aPTT times, low fibrinogen, and reduced number of coagulation factors that depend on vitamin K.

The aim of the study is to determine the values of the NATEM method in umbilical cord samples from neonates with prenatal or postnatal diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR). The equipment used for NATEM measurements is ROTEM® delta. Only the original reagents will be used and the manufacturer's instructions will be strictly followed. In newborns with an IUGR diagnosis an umbilical cord blood sample will be collected, which will be processed with the NATEM method over a period of 30-120 minutes, maintained at a temperature of 37°C. The present study will be a prospective study, the sample of which will be neonates with intrauterine growth restriction (IUGR) born in Aretaieio Hospital, within the next two years. Appropriate statistical analysis will be used to process the data.