



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ - ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΙΕΘΥΝΤΡΙΑ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ν. Μ. ΙΑΚΩΒΙΔΟΥ

**Μεταβολές των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφίας
στα νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία
και πιθανή χρήση της μεθόδου
ως προγνωστικός και θεραπευτικός δείκτης στα νεογνά αυτά.**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ Κ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗ

Παιδίατρου-Νεογνολόγου

ΑΘΗΝΑ 2020

Ημερομηνία αίτησης της υποψήφιας: 13-06-2016

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 29-07-2016

Μέλη 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Νικολέττα Μ. Ιακωβίδου, MD, PhD, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
2. Κουσκούνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Εργαστήριο Βιοπαθολογίας ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
3. Γούναρης Αντώνιος, Ομότιμος Καθηγητής Νεογνολογίας, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Λάρισα

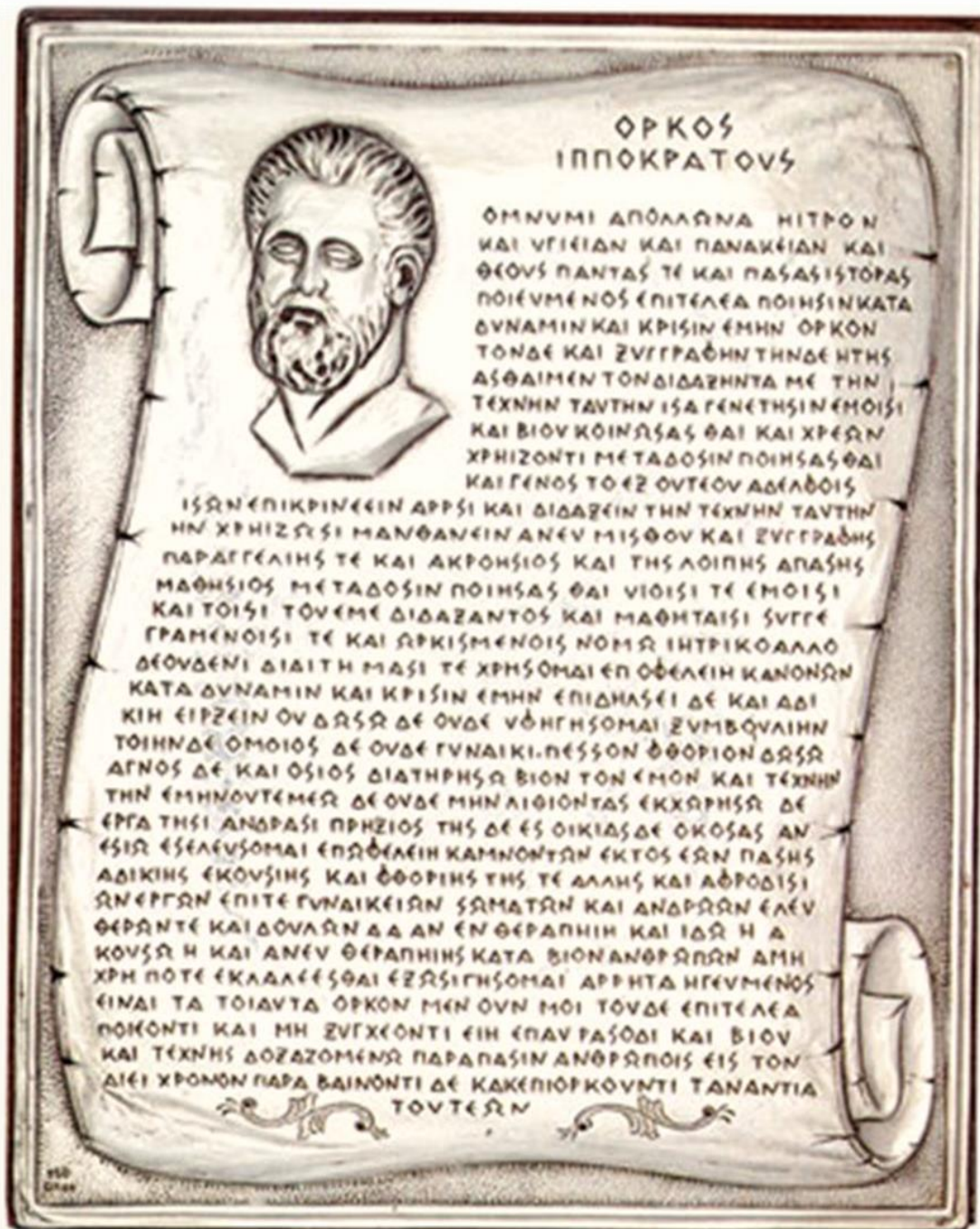
Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 19-10-2016

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής:

Μέλη 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Νικολέττα Μ. Ιακωβίδου, MD, PhD, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
2. Κουσκούνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Εργαστήριο Βιοπαθολογίας ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
3. Γούναρης Αντώνιος, Ομότιμος Καθηγητής Νεογνολογίας, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Λάρισα
4. Τσαντές Αργύριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Εργαστηριακής Αιματολογίας-Αιμοδοσίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Αιματολογικού Εργαστηρίου-Μονάδας Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ
5. Βλάχος Νικόλαος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
6. Μπούτσικου Θεοδώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Νεογνολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
7. Ηλιοδρομίτη Ζωή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Νεογνολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης



**Στη μνήμη
των γονιών μου**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής συνιστά μία επιμορφωτική, πρωτόγνωρη αλλά συνάμα δύσκολη διαδικασία, για την οποία απαιτείται διάθεση, χρόνος και επιμονή. Αποτελεί ίσως τον υψηλότερο επιστημονικό στόχο κάθε επιστήμονα.

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στη Νεογνολογική Κλινική ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Η συλλογή των δειγμάτων της μελέτης έγινε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του ΓΝΝ “Άγιος Παντελεήμων”.

Πλησιάζοντας στο τέλος αυτής της πορείας, λίγο πριν τη παρουσίαση της έρευνας μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους με τους οποίους συνεργάστηκα και με βοήθησαν στην υλοποίηση του στόχου μου και πρωτίστως την επιβλέπουσα μου Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, κ. Νικολέττα Ιακωβίδου, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την αξιοπρεπή συνεργασία, την προβολή της έρευνας μου με ανακοινώσεις σε διεθνές επίπεδο και τη βοήθεια που μου παρείχε, καθ’ όλη τη διάρκεια των 4 τελευταίων χρόνων.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον δάσκαλο μου και καθηγητή μου κ. Αντώνη Γούναρη, Ομότιμο Καθηγητή Νεογνολογίας, για τη στήριξη, την έμπνευση και τη βοήθεια που μου έδωσε από τα πρώτα βήματα της Παιδιατρικής μου καριέρας και συνεχίζει να μου δίνει μέχρι σήμερα.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Αργύρη Τσαντέ, Αναπληρωτή Καθηγητή Εργαστηριακής Αιματολογίας-Αιμοδοσίας, για τις συμβουλές του στο εργαστηριακό κομμάτι της μελέτης μου και τη βοήθεια του στη δόμηση και την ολοκλήρωση των δημοσιεύσεων που έγιναν.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κ.κ. Ανδρέα Τσαντέ και Στέφανο Μπονόβα που έκαναν τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μου καθώς επίσης και την Καθηγήτρια Μικροβιολογίας κ. Ευαγγελία Κουσκούνη, η οποία αποδέχτηκε τη συμμετοχή της στη τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Δεν θα μπορούσα επίσης να μην ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους μου που με βοήθησαν στην ολοκλήρωση του δύσκολου έργου μου, ιδιαίτερα την Σταυρούλα Παραστατίδου και τον Γιώργο Ιωακειμίδα.

Δυστυχώς, το ευχαριστώ δεν μπορεί να αποτυπώσει όλα όσα αξίζουν στη φίλη μου, τη συνάδελφο Παιδίατρο-Νεογνολόγο και συνεργάτη μου Ροζέτα Σώκου. Εκείνη μου έδωσε το έναυσμα για να ξεκινήσω τη διατριβή, με βοήθησε απλόχερα και ακούραστα σε κάθε βήμα, χαιρόταν μαζί μου στις επιτυχίες, με στήριζε όποτε η κούραση και η απογοήτευση κυριαρχούσαν. Με δύο λόγια, βίωσε τη διατριβή μου σαν να ήταν και δική της.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στο σύζυγο μου, ο οποίος με βοήθησε και με υποστήριξε ποικιλοτρόπως, έδειξε μεγάλη υπομονή κάθε φορά που ο στόχος μου με μονοπωλούσε και μοιράστηκε μαζί μου τις χαρές αλλά και τις απογοητεύσεις που έκρυβε κάποιες φορές όλο αυτό το ωραίο και δύσκολο εγχείρημα.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο : Κωνσταντινίδη Αικατερίνη
Όνομα πατέρα : Κωνσταντίνος
Όνομα μητέρας : Ελένη
Οικογενειακή κατάσταση : Έγγαμη
Ημερομηνία γέννησης : 02-12-1961
Τόπος γέννησης : Αθήνα
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο : kmaronia@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ-ΤΙΤΛΟΙ

2006: Τίτλος Εξειδίκευσης στην Εντατική Νοσηλεία Νεογνών

1999: Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας Παιδιατρικής

1990: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής, Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

("Λίαν καλώς")

1984: Πτυχίο Τεχνολόγων Ιατρικών Εργαστηρίων, Ανωτέρα Σχολή Στελεχών Υγείας και Κοινωνικής Πρόνοιας, Θεσσαλονίκη ("Λίαν καλώς")

1979: Απολυτήριο Λυκείου, Αρσάκειο Λύκειο Ψυχικού (18 και 7/13)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

29/04/2015 μέχρι σήμερα

MENN, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων".

Διευθύντρια κλάδου ιατρών ΕΣΥ.

24/07/2009 - 29/04/2015

MENN, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων".

Επιμελήτρια Α' κλάδου ιατρών ΕΣΥ.

25/10/2002 - 23/07/2009

MENN, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων".

Επιμελήτρια Β' κλάδου ιατρών ΕΣΥ.

07/01/2000 - 09/01/2002

MENN, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων".

Εξειδίκευση στην Νεογνολογία-Εντατικολογία Νεογνών.

08/12/1994 - 27/12/1998

Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας “Άγιος Παντελεήμων”.

Ειδίκευση στην Παιδιατρική Ειδικότητα.

26/03/1991 – 21/09/1992

Αγροτικό Ιατρείο Καστορείου του Νομού Λακωνίας.

Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- **Αγγλικά** (Lower certificate, Cambridge)
- **Γαλλικά** (Certificat de la langue Francaise, Sorbonne I)

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

- Γνώση Microsoft Office (Word, Excel, Power Point)
- Χρήση Internet

ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

1. **Ελληνικά Συνέδρια και Σεμινάρια** 136
2. **Διεθνή Συνέδρια και Σεμινάρια** 20
3. **Εισαγωγή στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση** (σεμινάριο διάρκειας 12 ωρών). Κέντρο Κλινικής Επιδημιολογίας και Έρευνας, Αθήνα 7-12 Ιουνίου 2019.
4. **Εφαρμοσμένη βιοστατιστική και επιδημιολογία** (σεμινάριο διάρκειας 15 ωρών). Κέντρο Κλινικής Επιδημιολογίας και Έρευνας, Αθήνα 5-19 Μαΐου 2017.
5. **Εισαγωγή στη βιοστατιστική και την επιδημιολογία** (σεμινάριο διάρκειας 24 ωρών). Κέντρο Κλινικής Επιδημιολογίας και Έρευνας, Αθήνα 6-22 Φεβρουαρίου 2017.

6. **NEONATAL CRANIAL ULTRASOUND-ADVANCED.** Imperial College Hammersmith Campus. London W12, January 14th-15th 2016.
7. **NEONATAL CRANIAL ULTRASOUND-THE BASICS.** Imperial College Hammersmith Campus. London W12, January 13th 2016.
8. Εκπαίδευση στο “Υπερηχογράφημα νεογνικού εγκεφάλου”. Τμήμα Υπερήχων, Νοσοκομείο Παιδών “ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ”, Δεκέμβριος 2014-Μάρτιος 2016.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	113
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	55
ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	34
ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	27

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (11)

1. **Konstantinidi A.,** Sokou R., Tsantes A.G., Parastatidou S., Bonovas S., Kouskouni E., K. Gounaris A.K., Tsantes A.E., Iacovidou N. **Thromboelastometry variables in neonates with perinatal hypoxia.** Semin Thromb Hemost. (Έχει γίνει αποδεκτή για δημοσίευση).
2. Panagiotounakou P., Sokou R., Gounari E., **Konstantinidi A.,** Antonogeorgos G., Grivea I.N., Daniil Z., Gourgouliannisk.I., Gounaris A. **Very Preterm Neonates Receiving "Aggressive" Nutrition and Early nCPAP Had Similar Long-Term Respiratory Outcomes as Term Neonates.** Pediatr Res, 86 (6), 742-748, Dec 2019. DOI: 10.1038/s41390-019-0514-5.
3. **Konstantinidi A.,** Sokou R., Panagiotounakou P., Lampridou M., Parastatidou S., Tsantila K., Gounari E., Gounaris A.K. **Umbilical Venous Catheters and Peripherally**

- Inserted Central Catheters: Are They Equally Safe in VLBW Infants? A Non-Randomized Single Center Study.** *Medicina (Kaunas)*, 55 (8), 2019 Aug 6. DOI: 10.3390/medicina55080442.
4. **Aikaterini Konstantinidi**, Rozeta Sokou, Stavroula Parastatidou, Katerina Lampropoulou, George Katsaras, Theodora Boutsikou, Antonios K Gounaris, Argyrios E Tsantes, Nicoletta Iacovidou. **Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review.** *Semin Thromb Hemost*, 45 (5), 449-457, Jul 2019. DOI:10.1055/s-0039-1692210.
 5. Sokou R., **Konstantinidi A.**, Stefanaki C., Tsantes A.G., Parastatidou S., Lampropoulou K., Katsaras G., Tavoulari E., Iacovidou N., Kyriakou E., Gounaris A., Bonovas S., Tsantes A.E. **Thromboelastometry: Studying Hemostatic Profile in Small for Gestational Age Neonates-A Pilot Observational Study.** *Eur J Pediatr*, 178 (4), 551-557, Apr 2019. DOI: 10.1007/s00431-019-03331-w.
 6. Sokou R., Giallourous G., **Konstantinidi A.**, Pantavou K., Nikolopoulos G., Bonovas S., Lytras T., Kyriakou E., Lambadaridis I., Gounaris A., Douramani P., Valsami S., Kapsimali V., Iacovidou N., Tsantes A.E. **Thromboelastometry for Diagnosis of Neonatal Sepsis-Associated Coagulopathy: An Observational Study.** *Eur J Pediatr*, 177 (3), 355-362, Mar 2018. DOI:10.1007/s00431-017-3072-z.
 7. Maria Kollia, Rozeta Sokou, George Patsouras, Polytimi Panagiotounakou, Nicoletta Iacovidou, **Aikaterini Konstantinidi.** **Congenital diaphragmatic hernia and double-outlet right ventricle: elements of trisomy 18?** *Case Reports in Perinatal Medicine, Official Journal of the World Association of Perinatal Medicine.* Published Online: 2018-01-25. DOI: <https://doi.org/10.1515/crpm-2017-0028>.
 8. Sokou R., Foudoulaki-Paparizos L., Lytras T., **Konstantinidi A.**, Theodoraki M., Lambadaridis I., Gounaris A., Valsami S., Politou M., Gialeraki A., Nikolopoulos

- G.K., Iacovidou N., Bonovas S., Tsantes A.E. **Reference Ranges of Thromboelastometry in Healthy Full-Term and Pre-Term Neonates.** Clin Chem Lab Med, 55 (10), 1592-1597, 2017 Aug 28. DOI:10.1515/cclm-2016-0931.
9. M. Speletas, A. Gounaris, E. Sevdali, M. Kompoti, **K. Konstantinidi**, R. Sokou, E. Tsitsami, A. E. Germenis. **MBL2 Genotypes and Their Associations with MBL Levels and NICU Morbidity in a Cohort of Greek Neonates.** J Immunol Res. 2015;2015:478412. doi: 10.1155/2015/478412.
10. A. Gounaris., C. Costalos., E. Varhalama., F. Kokori., I.N. Grivea., **K. Konstantinidi**., G.A. Syrogiannopoulos. **Gastric Emptying of Preterm Neonates Receiving Domperidone.** Neonatology, 97(1), 56-60, 2010. DOI: 10.1159/000231517.
11. A. Gounaris, P. Kokori, I. Varhalama, **K. Konstandinidi**, M. Skouroliakou, N. Alexiou, C. Costalos. **Theophylline and gastric emptying in very low birthweight neonates: A randomised controlled trial.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 89 (4), F297-9, Jul 2004. DOI: 10.1136/adc.2003.027565.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (8)

1. Μ. Παπαδοπούλου., Μ. Κιμούλη., Ν. Ρεκλείτη., **A. Κωνσταντινίδη**., Σ. Τάντρος., Β. Σουινιάδης., Ο. Δεδούση., Χ. Τρομπούκης., Δ. Πετροπούλου., Ι. Λαμπαδαρίδης., Α. Γούναρης. **Βακτηραιμία σε τελειόμηνο νεογνό από Bacillus pumilus- παρουσίαση σπάνιου περιστατικού.** ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ 2010; 73, τευχος 3: 227-230.
2. Β. Μακρή., **A. Κωνσταντινίδη**., Μ. Παπαδοπούλου., Ο. Δεδούση., Σ. Τάντρος., Ε. Αγαπητός., Α. Γούναρης. **Συγγενής χυλοθώρακας με υποδόριο οίδημα άνω ημίσεος σώματος σε νεογνό με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας.** ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ 2009; 72, τεύχος 1: 60-65.

3. Α. Γούναρης, **Κ. Κωνσταντινίδου**, Κ. Μητσάκης, Μ. Θεοδωράκη, Π. Παναγιωτουνάκου, Ν. Αλεξίου. **Χρήση κεντρικών καθετήρων από περιφερική φλέβα σε πρόωρα νεογνά. Τροποποίηση της μεθόδου – Οι επιπλοκές.** ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ 2004; 67: 115-119.
4. Ν. Αλεξίου, Χ. Τζιουβάρα, **Κ. Κωνσταντινίδη**, Ν. Καλαντζή, Κ. Κουλόπουλος, Χ. Κώσταλος, Α. Γούναρης. **Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα: Επιδημιολογικά στοιχεία της 15ετίας 1986-2000.** ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2004, τόμος 27, τεύχος συμπληρωματικό 1, σελ. 419-425.
5. Χ. Κώσταλος, Α. Τσακίρης, **Α. Κωνσταντινίδου**, Μ. Δανιηλίδου, Α. Γούναρης. **Χάσμα ανιόντων αίματος/ούρων στα νεογνά.** ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ 2000; 63:34-37.
6. Α. Γούναρης, **Α. Κωνσταντινίδου**, Χ. Πετροπούλου, Ν. Αλεξίου, Α. Χίζα, Ι. Λαμπαδαρίδης, Χ. Κώσταλος. **Θεραπεία και πρόγνωση νεογνών με παραμένουσα πνευμονική υπέρταση (Π.Π.Υ.).** ΔΕΛΤΙΟ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ Πανεπιστημίου Αθηνών 1999; 46:84-88.
7. **Κωνσταντινίδη Κ**, Γεωργιάδης Η, Παπαδοπούλου Μ, Βλάχου Θ, Μαργετάκης Α, Καρής Χ. **Σύνδρομο Kawasaki (Κ.Δ.) . Περιγραφή δύο περιπτώσεων.** ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 1997, τόμος 20, τεύχος 12 , σελ. 674-679.
8. Ταχλιαμπούρης Ν, Γεωργιάδης Η, Πετροπούλου Χ, **Κωνσταντινίδου Κ**, Ζώση Π, Καρής. **Πρωτοπαθής αμηνόρροια – υπερπρολακτιναμία** Χ. ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 1997, τόμος 20, τεύχος 11, σελ. 650-652.

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. 19^ο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική-Οξυγόνο & Οξυγονοθεραπεία. Μ.Ε.Θ. & ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ, 2016.

“Οξυγονοθεραπεία στα νεογνά”. Α. Κωνσταντινίδη, Ρ. Σώκου, Ν. Ιακωβίδου.
(Κεφάλαιο 4, ενότητα 33, σελ: 269-278).

2. Περιγεννητική ασφυξία. Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική και Γ' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, 2009.

"Επιπτώσεις υποξίας-ισχαιμίας στα άλλα συστήματα του οργανισμού".

Α. Κωνσταντινίδη (σελ: 139-144).

ΟΜΙΛΙΕΣ

1. **“Μητρικό γάλα - είναι μόνο τροφή;”**

Διημερίδα Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας με θέμα: “ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑ”. Θεσσαλονίκη, 30 Νοεμβρίου-1 Δεκεμβρίου 2019.

2. **“Διερεύνηση και αντιμετώπιση νεογνικής αναιμίας κατά τη γέννηση”.**

20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Αθήνα, 18-20 Οκτωβρίου 2019.

3. **“Οργάνωση της περιγεννητικής φροντίδας ανά περιφέρεια (Regionalization)”.**

12^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας με θέμα: “ΔΙΑΚΟΜΙΔΗ ΝΕΟΓΝΟΥ”. Ιωάννινα, 8 Δεκεμβρίου 2018.

4. **"Διερεύνηση της νεογνικής αιμόστασης - στο φώς της νέας γνώσης".**

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας. Αθήνα, 18-20 Μαΐου 2018.

5. **"Αναιμία του νεογνού. Διερεύνηση και αντιμετώπιση".**

Μάθημα στην Νεογνολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο. Αθήνα, 16 Φεβρουαρίου 2018.

6. **“Χρήση περιφερικών κεντρικών καθετήρων στη MENN”.**

Διημερίδα Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας με θέμα: “ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑ”. Αθήνα, 20-21 Μαΐου 2017.

7. **"Αναιμία του νεογνού. Διερεύνηση και αντιμετώπιση".**

Διημερίδα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με θέμα: “ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΜΙΑ ΠΟΛΥΠΛΕΥΡΗ ΣΧΕΣΗ”. Αθήνα, 8-9 Μαΐου 2015.

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ-ΒΡΑΒΕΙΑ

• **1^ο Βραβείο Ερευνητικής Ανακοίνωσης «ΜΑΡΙΕΤΤΑ ΞΑΝΘΟΥ»**

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 20 Μαΐου 2016.

“Θρομβοελαστογραφία. Φυσιολογικές τιμές και εφαρμογή στην Κλινική Νεογνολογία”. Ρ.Σώκου, **Α.Κωνσταντινίδη**, Γ.Καραβάνα, Γ.Πατούρας, Κ.Λαμπροπούλου, Μ.Θεοδωράκη, Ι.Λαμπαδαρίδης, Α.Γούναρης.

• **Βραβείο**

10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Αθήνα 2018.

“Η θρομβοελαστομετρία (TEM) στην πρόωπη διάγνωση της νεογνικής σηψαιμίας στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN)”.

Ρ. Σώκου, **Α. Κωνσταντινίδη**, Ι. Λαμπαδαρίδης, Ν. Ιακωβίδου, Σ. Βαλσάμη, Α. Γούναρης, Η. Κυριάκου, Γ. Κατσαδιώτης, Θ. Χρυσικού, Α. Πουλής, Α. Κυπραίου, Μ. Τάιχερτ, Π. Ντουραμάνη, Α. Τσαντές.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

Μέλος Επιτροπής αξιολόγησης αναρτημένων ανακοινώσεων σε 3 συνέδρια

Μέλος Επιστημονικής Επιτροπής σε 2 συνέδρια

Μέλος Οργανωτικής Επιτροπής σε 3 ημερίδες

Μέλος Προεδρείου σε 7 συνέδρια/ημερίδες

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	3
<u>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	6
1. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ	7
1.1. Εισαγωγή	7
1.2. Περιγεννητική ασφυξία-ορισμός	7
1.3. Εμβρυϊκή δυσπραγία ή stress	9
1.4. Επιδημιολογία	10
1.5. Εκτίμηση της βαρύτητας των νεογνών με περιγεννητικής υποξίας	11
1.6. Αίτια της περιγεννητικής υποξίας	12
1.7. Παθοφυσιολογία της περιγεννητικής υποξίας	13
1.7.α. Υποξία και καρδιαγγειακή λειτουργία	14
1.7.β. Υποξία και εγκέφαλος	15
1.7.γ. Υποξία και ηπατική λειτουργία	16
1.7.δ. Υποξία και νεφρική λειτουργία	18
1.7.ε.Υποξία και γαστρεντερικό σύστημα	20
1.7.στ. Υποξία και αναπνευστική λειτουργία	20
1.7.ζ. Υποξία και μεταβολισμός	22
1.7.η. Υποξία και αιμοποιητικό σύστημα	22
2. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ	23
2.1. Φυσιολογία της νεογνικής αιμόστασης	24
2.2. Διαταραχές της αιμόστασης στα νεογνά με υποξία	30
2.2.α. Θρομβοπενία	30
2.2.β. ΔΕΠ	32
2.2.γ. Επίδραση των θεραπευτικών μεθόδων στην αιμόσταση	33
2.3. Εργαστηριακή διερεύνηση των διαταραχών της αιμόστασης	34
2.3.α. Κοινά τεστ διερεύνησης της πήξης	35
2.3.β. Διερεύνηση της αιμόστασης με ιξωδοελαστικές μεθόδους	36

2.3.γ. Τεχνική διενέργειας θρομβοελαστογραφίας/θρομβοελαστομετρίας	37
<u>II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	42
1. ΣΚΟΠΟΣ	43
2. ΥΛΙΚΟ	44
3. ΜΕΘΟΔΟΣ	48
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	53
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	54
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	63
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	70
8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	71
9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	73
<u>III. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	75
<u>IV. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ</u>	89

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AAP = American Academy of Pediatrics

ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists

ALB = αλβουμίνη

ALP = αλκαλική φωσφατάση

ALT = τρανσφεράση της αλανίνης

aPTT = χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

AST = ασπαρτική τρανσφεράση

AT = αντιθρομβίνη

A2M = α2 μακροσφαιρίνη

BE = περίσσεια βάσης

CK = κρεατινική κινάση

CK-MB = καρδιακό κλάσμα κρεατινικής κινάσης

Cr = κρεατινίνη

CRP = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CFT = χρόνος δημιουργίας του θρόμβου (κατά ROTEM)

CT = χρόνος πήξης (κατά ROTEM)

D-Dimers = Δ διμερή

EXTEM = δοκιμασία TEM για την ανίχνευση της εξωγενούς οδού πήξης

F/FDPs = προϊόντα αποδόμησης ινώδους και ινωδογόνου

FRC = λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα των πνευμόνων

iNO = εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου

INR (International Normalised Ratio) = διεθνής δείκτης εξομάλυνσης

IUGR = ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης

LDH = γαλακτική δεϋδρογενάση

LI45, LI60 (%) = δείκτης που περιγράφει την εκατοστιαία αναλογία του εναπομείναντα θρόμβου στα 45 και 60 λεπτά μετά τον χρόνο πήξης (κατά ROTEM)

LY30, LY60 (%) = δείκτης που περιγράφει το ποσοστό του θρόμβου (επί του MA) που έχει λυθεί στα 30 και 60 λεπτά μετά τον χρόνο πήξης (κατά TEG)

MA = μέγιστο μέγεθος του θρόμβου (κατά TEG)

MCF = μέγιστη σταθερότητα του θρόμβου (κατά ROTEM)

NO = μονοξείδιο του αζώτου

NICU = Neonatal Intensive Care Unit

NRBC = εμπύρηννα ερυθρά αιμοσφαίρια

NRFS (Non-reassuring fetal status) = μη καθησυχαστική κατάσταση του εμβρύου

ML = η εκατοστιαία αναλογία του θρόμβου που έχει λυθεί, σε σχέση με το μέγιστο μέγεθος του θρόμβου (κατά ROTEM)

MRI = μαγνητική τομογραφία

PAI = αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

PFA 100 (platelet function analyser) = αναλυτής λειτουργικότητας αιμοπεταλίων

pH = ενεργός οξύτητα

PLT = αιμοπετάλια

PT = χρόνος προθρομβίνης

SGA = νεογνό μικρό για την ηλικία κύησης

SNAP = Score for Neonatal Acute Physiology

SNAPPE = Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal extension

Sodium Citrate = κιτρικό νάτριο

TAT complex = σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης

TEG = θρομβοελαστογραφία

TEM = θρομβοελαστομετρία

vWF = παράγοντας von-Willebrand

BΓ = βάρος γέννησης

ΔΕΠ = διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη

ΗΚ = ηλικία κύησης

MENN = Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

NEK = Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα

ΣΑΔ = Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας

σταθερά K = χρόνος δημιουργίας του θρόμβου (κατά TEG)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ

1.1 Εισαγωγή

Ο τοκετός συνιστά ένα στρεσογόνο και δυνητικά επικίνδυνο γεγονός για το νεογέννητο.¹ Υποξία, δηλαδή μειωμένη παροχή οξυγόνου, μπορεί να παρατηρηθεί στο έμβρυο μέσω του πλακούντα ή στο νεογνό πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό. Η παρατεταμένη εμβρυική υποξία μπορεί να αποτελέσει το έναυσμα διαταραχών που συνδέονται με αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα, με άμεσες και μακροπρόθεσμες συνέπειες για την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των νεογνών.

1.2. Περιγεννητική ασφυξία-ορισμός

Περιγεννητική ασφυξία, είναι η κατάσταση στην οποία περιέρχεται το έμβρυο ή το νεογνό αμέσως πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό, λόγω διακοπής της αιματικής ροής και μειωμένης ανταλλαγής αερίων, προκαλώντας προσδευτικά επιδεινούμενη υποξία, υπερκαπνία και τέλος μεταβολική οξέωση. Η βαρύτητα της και το αναστρέψιμο των βλαβών που προκαλούνται στους διάφορους ιστούς, εξαρτώνται από την έκταση και τη διάρκεια του υποξικού συμβάντος και γι' αυτό έχει μεγάλη σημασία, η γνώση των αιτίων που την προκάλεσαν και η άμεση και κατάλληλη αντιμετώπιση του ασφυκτικού νεογνού.² Η Αμερικάνικη Παιδιατρική Εταιρεία (AAP) και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG)^{3,4} έχουν καθορίσει κριτήρια που πρέπει να πληρούνται προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της περιγεννητικής ασφυξίας η οποία μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση νεογνικής εγκεφαλοπάθειας. Τα κριτήρια αυτά είναι τα εξής:

A. Ουσιώδη κριτήρια για τον καθορισμό ενός οξέος ενδομήτριου επεισοδίου ως ικανού να προκαλέσει εγκεφαλική παράλυση (πρέπει να πληρούνται όλα)

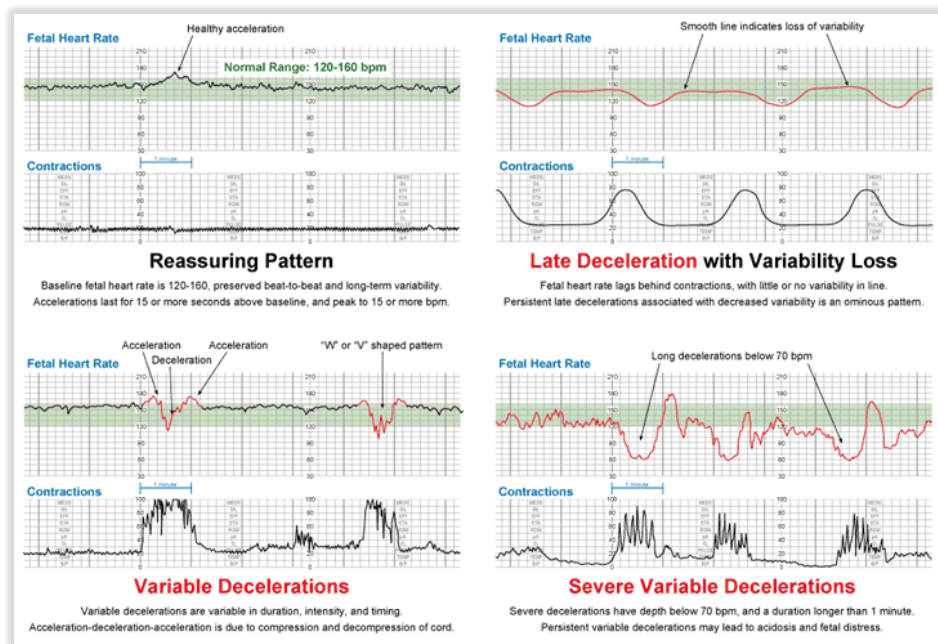
1. Μεταβολική οξέωση σε δείγμα αρτηριακού αίματος από τον ομφάλιο λώρο κατά τη γέννηση (pH < 7 και έλλειμμα βάσης ≥ 12 mmol/L)
2. Πρώιμη έναρξη μεγάλης ή μέτριας βαρύτητας εγκεφαλοπάθειας σε νεογνά με ηλικία κύησης ≥ 34 εβδομάδων
3. Σπαστική τετραπληγία ή εγκεφαλική παράλυση δυσκινητικού τύπου
4. Αποκλεισμός άλλων αναγνωρίσιμων αιτίων όπως τραύμα, διαταραχές της πήξης, λοιμώξεις ή γενετικές διαταραχές

B. Μη ειδικά κριτήρια, τα οποία όταν συνυπάρχουν όλα μαζί, συνηγορούν υπέρ ενός ενδομήτριου υποξικού συμβάματος (0-48 ώρες προ του τοκετού)

1. Εκδήλωση υποξικού επεισοδίου αμέσως πριν ή κατά τον τοκετό
2. Αιφνίδια και παρατεταμένη εμβρυική βραδυκαρδία ή απουσία μεταβλητότητας του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού, με εμμένουσες αργές ή μεταβλητές επιβραδύνσεις συνήθως μετά από ένα υποξικό επεισόδιο, ενώ προηγουμένως η καταγραφή ήταν φυσιολογική
3. Apgar score 0-3 μετά το 5^ο λεπτό
4. Πολυσυστηματική συμμετοχή εντός 72 ωρών από τη γέννηση
5. Οξείες διάχυτες εγκεφαλικές ανωμαλίες σε απεικονιστικό έλεγχο που διενεργείται νωρίς^{4,5}
6. Κλινική εικόνα εγκεφαλοπάθειας, η οποία συμπεριλαμβάνει: υποτονία, μη φυσιολογικά οφθαλμοκινητικά αντανακλαστικά, ασθενές ή απόν αντανακλαστικό του θηλασμού, άπνοια, υπέρπνοια ή κλινικά έκδηλους σπασμούς οι οποίοι δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαταραχές των ηλεκτρολυτών και του μεταβολισμού της γλυκόζης, ενδογενές μεταβολικό νόσημα, γενετικές διαταραχές, συγγενείς νευρολογικές διαταραχές ή φαρμακολογική δράση.

1.3. Εμβρυϊκή δυσπραγία ή stress

Παρόμοια, αλλά διαφορετική, είναι η κατάσταση που αναφέρεται ως “μη καθησυχαστική κατάσταση του εμβρύου” (non-reassuring fetal status, NRFS), τείνει να αντικαταστήσει τον όρο “εμβρυϊκή δυσπραγία” και συχνά χρησιμοποιείται λανθασμένα αντί του όρου ασφυξία. Η “μη καθησυχαστική κατάσταση του εμβρύου” (εικόνα 1), δεν αναφέρεται σε κάποιο ανεπιθύμητο συμβάν αυτό καθαυτό, αλλά μάλλον είναι ένας δείκτης εκτίμησης της υποκείμενης κατάστασης η οποία πιθανόν να οδηγήσει σε προσωρινή ή μόνιμη στέρση οξυγόνου από το έμβρυο και μπορεί να ανιχνευτεί μέσω της παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας του ως απάντηση στην υποξία πολύ πριν την εμφάνιση οξέωσης. Η κατάσταση αυτή δεν καταλήγει απαραίτητα σε ασφυξία.⁶



Εικόνα 1. Παθολογικό καρδιοτοκογράφημα: μειωμένη μεταβλητότητα, επιβραδύνσεις. (Amicus visual solutions 2007)

Τα νεογνά αυτά, στα οποία λίγο πριν τη γέννηση διαπιστώθηκε NRFS, αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα μεταξύ των υποξικών νεογνών, διότι ενώ δεν πληρούν τα

προαναφερθέντα κριτήρια της περιγεννητικής ασφυξίας, είναι πιθανόν να παρουσιάσουν τις πρώτες ημέρες ζωής, σημεία και συμπτώματα απότοκα της προηγηθείσας εμβρυϊκής υποξίας και να χρειαστούν στενή παρακολούθηση ή ακόμα και νοσηλεία. Συνήθως εμφανίζουν βραδυσφυγμίες, ήπια αναπνευστική δυσχέρεια για την οποία χορηγείται οξυγόνο, εναλλαγή του επιπέδου εγρήγορσης, υψίσουχο κλάμα, λάμπον βλέμμα και σιτιστικά προβλήματα με αποτέλεσμα την καθυστέρηση έναρξης της σίτισης. Τα συμπτώματα ίσως διαρκέσουν λίγες ημέρες. Πρόκειται για μία κατάσταση που μπορεί να διαλάθει της διάγνωσης ή να αποδοθεί λανθασμένα σε άλλες αιτίες, όπως η λοίμωξη, οδηγώντας τους νεογνολόγους σε λανθασμένες πρακτικές αντιμετώπισης.

1.4. Επιδημιολογία

Κάθε χρόνο περίπου 4.000.000 νεογέννητα γεννιούνται σε συνθήκες υποξίας-ασφυξίας.⁷ Σε ανασκόπηση του 2008, ο E.M. Graham και συν.⁸ αναφέρει ότι η επίπτωση της περιγεννητικής υποξίας-ασφυξίας στις αναπτυγμένες οικονομικά χώρες, όπου οι επίτοκες έχουν μαιευτική παρακολούθηση, ανέρχεται σε 4,3%-8.5% μεταξύ των τελειόμηνων ζώντων νεογνών σε αντίθεση με τις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η επίπτωση ανέρχεται σε 23%.⁹ Παρά την βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας, η επίπτωση της περιγεννητικής ασφυξίας διεθνώς ανέρχεται σε 2-6 περιπτώσεις/1000 γεννήσεις ζώντων τελειόμηνων νεογνών¹⁰ αντιπροσωπεύοντας την τρίτη πιο συχνή αιτία νεογνικών θανάτων μετά την προωρότητα (28%) και την νεογνική σηψαιμία (26%).¹¹

Η περιγεννητική ασφυξία είναι ένα παγκόσμιο θέμα. Οι απρόβλεπτες μαιευτικές επιπλοκές που συμμετέχουν στην παθογένεια της ασφυξίας καθώς και οι πολυοργανικές βλάβες που σχετίζονται με την ενδομήτρια υποξία, αποτελούν πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς και τους ερευνητές στην ανεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας. Παρά την σοβαρότητα του προβλήματος, σχετικές έρευνες είναι λιγοστές.

1.5. Εκτίμηση της βαρύτητας των νεογνών με περιγεννητικής υποξία

Οι εξελίξεις στην εντατική νοσηλεία των νεογνών οδήγησαν στη σημαντική βελτίωση της επιβίωσης και στη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας των νεογνών που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας (MENN). Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις πρακτικές και τα αποτελέσματα μεταξύ των MENN. Οι συνήθως διαθέσιμοι δείκτες κινδύνου όπως το βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης και το φύλο δεν αποτυπώνουν επαρκώς το μέγεθος της βαρύτητας της νόσου και δεν εξηγούν τις παρατηρούμενες μεταξύ των Μονάδων διακυμάνσεις. Δημιουργήθηκε λοιπόν η ανάγκη καθιέρωσης συστημάτων βαθμολόγησης (scores) της βαρύτητας και της πρόγνωσης των διαφόρων νοσημάτων, τα οποία βοηθούν τους ιατρούς να εντοπίσουν τα πολύ άρρωστα νεογνά ώστε να δώσουν προτεραιότητα στην αντιμετώπιση τους, αλλά και να συμβουλευθούν τους γονείς για τη βαρύτητα της κατάστασης του νεογνού τους. Αυτά τα scores αποτελούν επίσης ένα μέσον επικοινωνίας και συνεννόησης μεταξύ των Μονάδων, οι οποίες αποκτούν με αυτό τον τρόπο κοινή γλώσσα.¹²⁻¹⁴

Το Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) που αναπτύχθηκε το 1993 από τον Richardson και συν.¹⁵, είναι ένα σύστημα εκτίμησης οξέων διαταραχών της φυσιολογίας και περιγεννητικών προβλημάτων υγείας των νεογνών. Καθιερώθηκε ως προγνωστικός δείκτης της νοσηρότητας και θνησιμότητας των νεογνών που νοσηλεύονται στις MENN και συμπεριλαμβάνει 34 συνήθως διαθέσιμα ζωτικά σημεία και αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων. Το SNAP επεκτάθηκε το 1998 σε SNAP-PE (εικόνα 2) και το 2001 από τον ίδιο τον Richardson και συν.¹⁶ σε SNAP II with Perinatal extension ή SNAP-PE II, το οποίο περιλαμβάνει 6 παραμέτρους αξιολόγησης και 3 μεταβλητές της περιγεννητικής περιόδου, που είναι το βάρος γέννησης, το Apgar score και το μικρό βάρος για την ηλικία κύησης, υπολογίζεται δε με το ηλεκτρονικό σύστημα SFAR το πρώτο 12ωρο εισαγωγής του νεογνού στη MENN. Την τελευταία 25ετία, το score αυτό έχει χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές έρευνες και κλινικές μελέτες που αφορούν και σε νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία.¹⁷

Εικόνα 2. SNAP-PE score κατά SFAR

Mean B.P. (mmHg), maximum 0	Mean B.P. (mmHg), minimum 0	Temperature 0
Heart Rate, maximum 0	Heart Rate, minimum 0	Respiratory rate 0
PaO2 (mmHg) 0	PaO2/ FIO2 (FIO2 in %) 0	PaCO2 (mmHg) 0
Oxygenation Index (help) 0	Hematocrit, maximum 0	Hematocrit, minimum 0
W.B.C. (/ microL) 0	Immatures Ratio (help) 0	Absolute neutrophils 0
Platelets (/ microL) 0	B.U.N. 0	Creatinine 0
Urine Output (mL/kg/h) 0	Indirect Bilirubin 0	Direct Bilirubin 0
Sodium (mEq/L) maximum 0	Sodium (mEq/L) minimum 0	Stool Guaiac 0
Potassium (mEq/L) maximum 0	Potassium (mEq/L) minimum 0	Glucose maximum 0
Bicarbonate (mEq/L) maximum 0	Bicarbonate (mEq/L) minimum 0	Glucose minimum 0
Calcium (Ionised, max) 0	Calcium (Total, max) 0	Serum pH 0
Calcium (Ionised, min) 0	Calcium (Total, min) 0	
Apnea 0	Seizures 0	SNAP = 0 <input type="button" value="Clear"/>

Perinatal Extension

Birth weight 0	$\text{logit} = -14.6889 + (8.6774 * (1 / (\text{birthweight in kilograms}))) + (1.4414 * (1 \text{ if Apgar at 5 minutes} < 7, 0 \text{ if Apgar} \geq 7)) + (1.0898 * (1 \text{ if } < 5\% \text{ for gestational age}, 0 \text{ if } \geq 5\% \text{ for gestational age})) + (0.7422 * (\text{SNAP})) * (1 \text{ if SNAP} \leq 15, 0 \text{ if SNAP} > 15)) + (0.6251 * (\text{SNAP})) * (1 \text{ if SNAP} \geq 16 \text{ and } \leq 20, 0 \text{ if SNAP} < 16 \text{ or } > 20)) + (0.4674 * (\text{SNAP})) * (1 \text{ if SNAP} \geq 21 \text{ and } \leq 27, 0 \text{ if SNAP} < 21 \text{ or } > 27)) + (0.4073 * (\text{SNAP})) * (1 \text{ if SNAP} \geq 28, 0 \text{ if SNAP} < 28)) - (0.5429 * (\text{SNAP}/\text{birthweight})) * (1 \text{ if SNAP} \leq 15, 0 \text{ if SNAP} > 15)) - (0.4088 * (\text{SNAP}/\text{birthweight})) * (1 \text{ if SNAP} \geq 16 \text{ and } \leq 20, 0 \text{ if SNAP} < 16 \text{ or } > 20)) - (0.2809 * (\text{SNAP}/\text{birthweight})) * (1 \text{ if SNAP} \geq 21 \text{ and } \leq 27, 0 \text{ if SNAP} < 21 \text{ or } > 27)) - (0.2399 * (\text{SNAP}/\text{birthweight})) * (1 \text{ if SNAP} \geq 28, 0 \text{ if SNAP} < 28))$ <p>Predicted Death Rate = $e^{(\text{logit})} / (1 + e^{(\text{logit})})$</p>
Apgar Score at 5 min 0	
Small for Gestational Age (help on following) 0	
SNAP-PE = 0	
<p>Predicted death rate = <input type="text"/> Birth weight <input type="text"/> g</p> <p><input type="button" value="Compute"/> <input type="button" value="Clear"/></p>	

Week gestation <input type="text"/>	<input type="button" value="Compute"/> <input type="button" value="Clear"/>	Weight at 5th% for body weight = 0 <input type="text"/> g
$\text{weight at 5th\% for body weight} = -0.06217 * (\text{weeks})^4 + 7.585979 * (\text{weeks})^3 - 337.3942 * (\text{weeks})^2 + 6583.4774 * (\text{weeks}) - 47312.4$		

1.6. Αίτια της περιγεννητικής υποξίας

Διαταραχή ή διακοπή της αιματικής ροής στον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής αλλά και κατά τον τοκετό, οδηγούν σε ασφυξία. Οι παράγοντες που

ευθύνονται για αυτή τη διαταραχή, μπορεί να προέρχονται από τη μητέρα (διαβήτης, υπέρταση, προεκλαμψία) και να επηρεάσουν την αγγείωση του πλακούντα, από τον ίδιο τον πλακούντα (αποκόλληση πλακούντα, προδρομικός πλακούς, χοριοαμνιονίτιδα), από υποξικό επεισόδιο που συμβαίνει την ώρα του τοκετού (περιέλιξη ομφάλιου λώρου, πρόπτωση ομφαλίδας, δυστοκία ώμων) ή ακόμα και από το ίδιο το έμβρυο – νεογνό, όπως συγγενείς ή μη ανωμαλίες του ΚΝΣ, ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού, τραύμα του νωτιαίου μυελού, ή καταστάσεις που οφείλονται στη δράση φαρμάκων.²

1.7. Παθοφυσιολογία της περιγεννητικής υποξίας

Το έμβρυο και το νεογνό διαθέτουν προσαρμοστικούς μηχανισμούς έναντι της υποξίας-ασφυξίας. Η αρχική απάντηση του οργανισμού στην υποξία είναι η ανακατανομή της καρδιακής παροχής αίματος, μέσω του ονομαζόμενου “αντανεκλαστικού του δύτη (diving reflex)” ή “brain sparing effect” και η εκτροπή της αιματικής ροής από τα λιγότερο ζωτικά όργανα όπως είναι το ήπαρ, οι νεφροί, το δέρμα, οι μύες και το έντερο προς τα «ευγενή» όργανα δηλαδή τον εγκέφαλο, την καρδιά και τα επινεφρίδια, προκειμένου να διατηρηθεί η αιμάτωση των τελευταίων.¹⁸ Μελέτες σε νεογέννητα αρνιά με μέτρια ή σοβαρή υποξία, έχουν δείξει επίσης ανακατανομή της εγκεφαλικής ροής του αίματος προς το εγκεφαλικό στέλεχος εις βάρος του εγκεφαλικού φλοιού προκειμένου να εξασφαλιστεί η λειτουργικότητα ζωτικών δομών που καθορίζουν την επιβίωση.¹⁹ Η τοπική αγγειοσύσπαση που παρατηρείται στα όργανα που δεν αιματώνονται επαρκώς, καταλήγει σε μειωμένη οξυγόνωση, η οποία αν παραταθεί μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία και αυτή με τη σειρά της βλάβες σε κυτταρικό επίπεδο, λειτουργική ανεπάρκεια των ιστών και τέλος πολυοργανική ανεπάρκεια μετά τη γέννηση²⁰ ή θάνατο.

1.7.α. Υποξία και καρδιαγγειακή λειτουργία

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι το πλέον μελετημένο σύστημα, όσον αφορά στις επιπτώσεις της υποξίας-ασφυξίας, καθώς με την αιμοδυναμική αστάθεια που προκαλείται, τόσο ενδομήτρια όσο και κατά τη μετάβαση του νεογνού στην εξωμήτρια ζωή ή την ανάνηψη, επηρεάζεται η λειτουργία όλων των οργάνων του σώματος.

Παρά την διασφάλιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια ενός υποξικού συμβάντος, με τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν, πειραματικές και κλινικές μελέτες αναφέρουν διαταραχές και της ίδιας της καρδιακής λειτουργίας²¹⁻²³ στο υποξικό νεογνό. Η υποξική-ισχαιμική βλάβη μπορεί να προκαλέσει παροδική ισχαιμία του μυοκαρδίου στο 1/3 των πασχόντων νεογνών.²⁴ Τα αίτια της καρδιακής δυσλειτουργίας και της επακόλουθης μειωμένης καρδιακής παροχής φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντικά, συμπεριλαμβανομένων του χαμηλού καρδιακού ρυθμού που σχετίζεται με την υποξία, της συνυπάρχουσας οξέωσης καθώς και της ελαττωμένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου που οφείλεται στην πτωχή αιμάτωση και την ισχαιμία του.²⁰ Η παραμένουσα πνευμονική υπέρταση καθώς και η βλάβη των επινεφριδίων, σοβαρές επιπλοκές της περιγεννητικής ασφυξίας, είναι καταστάσεις που μπορεί να επιδράσουν περαιτέρω στο καρδιαγγειακό σύστημα και να καθορίσουν τις θεραπευτικές επιλογές.²⁵

Τα νεογνά που επιβιώνουν της ενδομήτριας υποξίας-ασφυξίας, είτε είναι βαρέως πάσχοντα, χρήζουν επείγουσας παρέμβασης και συχνά καταλήγουν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου, είτε δεν παρουσιάζουν καμία επιπλοκή από την καρδιά. Έχουν αναφερθεί διάφορα προβλήματα, αναλόγως της βαρύτητας και της διάρκειας της υποξίας, όπως ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, σημεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, δυσλειτουργία των κολποκοιλιακών βαλβίδων, εμμένουσα βραδυκαρδία καθώς και μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Η υπόταση επίσης είναι ένα συχνό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι νεογνολόγοι και απαιτείται θεραπεία με έκπτυξη όγκου ή ινότροπα φάρμακα.¹⁸

Οι τροπονίνες T και I, βιοδείκτες της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στους ενήλικες και στα παιδιά, έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της μυοκαρδιακής βλάβης και στη νεογνική περίοδο. Σε μελέτες έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της τροπονίνης T είναι σημαντικά αυξημένα σε νεογνά με σοβαρή ασφυξία σε σχέση με εκείνα με ηπιότερη ασφυξία, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα παρατηρήθηκαν την 1η ημέρα ζωής και παρέμειναν υψηλά για μία εβδομάδα.^{26,27} Άλλες μελέτες^{28,29} αναφέρουν ότι και τα επίπεδα της τροπονίνης I την 1^η και 3^η ημέρα ζωής σε νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, είναι αξιόπιστος δείκτης της καρδιακής βλάβης. Ένας άλλος βιοδείκτης που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της βλάβης του μυοκαρδίου στην ασφυξία, είναι το καρδιακό κλάσμα κρεατινικής κινάσης (CK-MB), τα επίπεδα του οποίου αυξάνονται ήδη από την 4^η-8^η ώρα.^{26,30}

Η παρακολούθηση των ασφυκτικών νεογνών με υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόγνωση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης τους.

1.7.β. Υποξία και εγκέφαλος

Η υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι ίσως η σοβαρότερη συνέπεια της περιγεννητικής ασφυξίας, με άμεσες και απώτερες συνέπειες στην ίδια τη ζωή ή στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των νεογνών. Αποτελεί την κυριότερη αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ολόκληρο τον κόσμο και η επίπτωση της υπολογίζεται σε 2-3 περιπτώσεις/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών.³¹

Η εγκεφαλική αιματική ροή, φυσιολογικά δεν επηρεάζεται από τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης αλλά στην υποξία-ασφυξία η αγγειακή αυτορρύθμιση του εγκεφάλου διαταράσσεται. Έτσι όταν το υποξικό επεισόδιο είναι σοβαρό και παρατεταμένο, οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί του εμβρύου ή του νεογνού (όπως η αύξηση της καρδιακής παροχής στα διάφορα όργανα, η ανακατανομή της αιματικής ροής προς όφελος των ζωτικών οργάνων, η περιφερική αγγειοσύσπαση και η αγγειοδιαστολή στα αγγεία του εγκεφάλου) ανεπαρκούν ή παύουν να λειτουργούν και παρατηρείται υπόταση. Στην πραγματικότητα η εγκεφαλική βλάβη συνδέεται

περισσότερο με την πτώση της αρτηριακής πίεσης στο έμβρυο ή το νεογνό και όχι τόσο με την υποξία ή την οξέωση.³²

Σε κυτταρικό επίπεδο, οι κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν σε βλάβη των εγκεφαλικών κυττάρων είναι αρχικά (αμέσως μετά το υποξικό επεισόδιο) η κυτταρική νέκρωση και δευτερογενώς (κατά την επανοξυγόνωση/επαναιμάτωση των ιστών, μετά την αναζωογόνηση) η κυτταρική απόπτωση.

Η επίδραση της υποξίας/ισχαιμίας στον εγκεφαλικό ιστό διαφέρει μεταξύ των πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών. Στα πρόωρα οι προκαλούμενες βλάβες αφορούν κυρίως στην λευκή (περικοιλιακή) και φαιά ουσία διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών. Στα τελειόμηνα, οι βλάβες αφορούν στα βασικά γάγγλια, στο θάλαμο, στην παραοβελιαία περιοχή^{10,31}, στην υποφλοιώδη λευκή ουσία και στη ραχιαία επιφάνεια του ιππόκαμπου.³²

Στα πρόωρα νεογνά, η υποξική εγκεφαλοπάθεια οδηγεί σε μία σύνθετη, ετερογενή και χαρακτηριστική εικόνα βλάβης του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Η επίπτωση της εγκεφαλικής παράλυσης και άλλων ανεπιθύμητων νευροαναπτυξιακών διαταραχών, αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης κατά τη γέννηση. Η πλέον μελετημένη νευροπαθολογία της εγκεφαλοπάθειας των προώρων, αφορά στην περικοιλιακή λευκομαλακία με συνοδό ενδοκοιλιακή αιμορραγία με/ή χωρίς μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο.³³ Πρόσφατα περιγράφηκαν ανωμαλίες της λευκής ουσίας με διαταραχές και άλλων εγκεφαλικών δομών, όπως του ιππόκαμπου, των βασικών γαγγλίων και του μεσολόβιου και στα πρόωρα νεογνά.³⁴

1.7.γ. Υποξία και ηπατική λειτουργία

Το σύνθετο αγγειακό δίκτυο και η έντονη μεταβολική δραστηριότητα του ήπατος, το καθιστούν ιδιαίτερα ευάλωτο στις διαταραχές του κυκλοφορικού συστήματος. Η περιγεννητική υποξία-ασφυξία συνήθως προκαλεί ηπατική βλάβη, η οποία οφείλεται μάλλον στην συνυπάρχουσα μειωμένη αιμάτωση και όχι τόσο στην

υποξία.³⁵ Παρατηρείται πρώιμη, απότομη και παροδική (τις πρώτες 24-72 ώρες) αύξηση των επιπέδων της ασπαρτικής τρανσφεράσης (AST), της τρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), τα οποία επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά από 10 περίπου ημέρες.³⁶ Σε μελέτες έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση της αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών με την βαρύτητα της ασφυξίας³⁷ αν και η ηπατική αυτή βλάβη έχει καλή πρόγνωση και σπάνια εξελίσσεται σε ηπατική ανεπάρκεια.

Τα επίπεδα της ALT και της AST αυξάνονται λόγω της βλάβης που προκαλεί η υποξία στο ηπατικό παρέγχυμα. Η αυξημένη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων αποτελεί ευαίσθητο βιοδείκτη της διαταραχής της ηπατικής μεμβράνης σε καταστάσεις με μειωμένη πρόσληψη ενέργειας από τα κύτταρα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση των επιπέδων της ALT και της AST την πρώτη μέρα ζωής, συσχετίζεται με τη βαρύτητα της υποξικής ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας.³⁸⁻⁴¹ Η αύξηση επίσης των επιπέδων της ALP είναι δείκτης ηπατικής προσβολής. Τα επίπεδα της LDH αυξάνονται ως απάντηση στο υποξικό επεισόδιο και η αύξηση τους σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ή η μη επάνοδος τους στο φυσιολογικό τις πρώτες μέρες ζωής, είναι ένδειξη ηπατικής δυσλειτουργίας. Οι πολυάριθμες λειτουργίες της λευκωματίνης, συμπεριλαμβανομένης και της σημαντικής αντιοξειδωτικής της δράσης, είναι ζωτικής σημασίας για τα βαρέως πάσχοντα νεογνά. Τα επίπεδα των ολικών λευκωμάτων και της λευκωματίνης του ορού, τα οποία συνιστούν έναν επιπλέον δείκτη της ηπατικής λειτουργίας, είναι ελαττωμένα στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία. Τέλος η ηπατική βλάβη προκαλεί διαταραχές της πήξης λόγω αδυναμίας του οργάνου να συνθέσει τις αντίστοιχες πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο διεθνής δείκτης εξομάλυνσης (INR) να αυξάνονται σημαντικά.³⁶

1.7.δ. Υποξία και νεφρική λειτουργία

Η περιγεννητική υποξία-ασφυξία είναι μία σημαντική αιτία οξείας νεφρικής βλάβης (παλαιότερα ονομαζόταν οξεία νεφρική ανεπάρκεια) και παροδικής δυσλειτουργίας των νεφρών τις πρώτες μέρες ζωής.

Η προκαλούμενη από την υποξία νεφρική βλάβη αντιπροσωπεύει τον καλύτερο δείκτη εγκεφαλικής βλάβης. Η oligo-ανουρία που παρατηρείται μετά από το υποξικό επεισόδιο και συνοδεύεται συχνά από αιματουρία, οφείλεται σε νεφρική σωληναριακή βλάβη. Τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης (Cr) ορού αυξάνονται σταδιακά τις επόμενες μέρες. Μπορεί να παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και υπονατρίαemia λόγω απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης. Η βαρύτητα της νεφρικής βλάβης ποικίλλει.⁴² Μεταξύ των διαφόρων επιπλοκών, όπως είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση, η θρόμβωση των νεφρικών φλεβών και η οξεία νεφρική βλάβη, η τελευταία είναι η πιο κοινή, έχει φτωχή πρόγνωση και πιθανόν να εξελιχθεί ακόμα και σε χρόνια νεφρική βλάβη σε ποσοστό έως 40% των επιζώντων νεογνών και ιδιαίτερα όταν αφορά σε πρόωρα νεογνά.^{43,44}

Στα νεογνά, οι νεφροί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην υποξία λόγω του χαμηλού ρυθμού σπειραματικής διήθησης, των αυξημένων αντιστάσεων των νεφρικών αγγείων, της αυξημένης δραστηριότητας της ρενίνης και της μειωμένης επαναρόφησης νατρίου (Na) στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια.⁴⁵ Η νεφρική βλάβη εμφανίζεται εντός 24 ωρών από το υποξικό επεισόδιο και, αν παραταθεί, μπορεί να καταλήξει σε μη αναστρέψιμη φλοιώδη νέκρωση. Η έγκαιρη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης στα νεογνά με υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι ζωτικής σημασίας, για τη διατήρηση σταθερού βιοχημικού περιβάλλοντος και την έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας, που θα βελτιώσει την έκβαση τους.⁴⁶

Στη βιβλιογραφία, παρατηρείται μεγάλη διακύμανση όσον αφορά στην επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία μεταξύ διαφόρων μελετών. Ο Alago και συν.⁴⁷ αναφέρει επίπτωση 7-72%, ενώ ο G.R.Polglase και συν²⁰ περίπου 56%. Οι διαφορές αυτές οφείλονται στην έλλειψη

ενός ενιαίου ορισμού για την οξεία νεφρική βλάβη, ιδιαίτερα στα νεογνά, καθώς κατά τη γέννηση τα επίπεδα της Cr του ορού ποικίλλουν και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αλλάζει διαρκώς, προκαλώντας μεταβολές στην παραγωγή των ούρων.^{48,49} Σε κάποιες μελέτες η οξεία νεφρική βλάβη καθορίζεται από επίπεδα Cr > 1.5 mg/dL και ρυθμό διούρησης < 1ml/kg/h, αν και ολιγουρία παρατηρείται μόλις στο 50% των νεογνών αυτών.⁵⁰ Άλλωστε στα νεογνά, νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να συνυπάρχει συχνά με ρυθμό διούρησης > 1ml/kg/h.⁴⁸ Όταν η νεφρική βλάβη συνδυάζεται με ολιγουρία, η θνησιμότητα αυξάνεται σε σχέση με τις περιπτώσεις μη ολιγουρικής βλάβης.⁵¹

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που συνήθως χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της νεφρικής βλάβης, είναι η μέτρηση της ουρίας και της κρεατινίνης ορού. Τα επίπεδα όμως της κρεατινίνης ορού από μόνα τους, δεν είναι αξιόπιστος δείκτης για την πρώιμη διάγνωση της νεφρικής βλάβης στα νεογνά, καθώς κατά τη γέννηση και για τις πρώτες 48-72 ώρες αντανακλούν τη νεφρική λειτουργία της μητέρας, αυξάνονται όταν η νεφρική λειτουργία έχει μειωθεί ήδη κατά 25-50%, εξαρτώνται δε και από άλλους παράγοντες, όπως την μυϊκή μάζα, την κατάσταση ενυδάτωσης, την ηλικία κύησης και το φύλο.^{49,52}

Η ασφυξία προκαλεί πρώιμη βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Έχουν βρεθεί πιο αξιόπιστοι δείκτες για την σωληναριακή δυσλειτουργία, μεταξύ άλλων και η β2 μικροσφαιρίνη των ούρων. Ο Banerjee και συν.⁵³ σε μελέτη σε τελειόμηνα ασφυκτικά νεογνά, βρήκε ότι αυξημένα επίπεδα β2 μικροσφαιρίνης στα ούρα συνδέονται με υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια ανεξαρτήτως βαρύτητας της εγκεφαλοπάθειας, ενώ αντίθετα τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης ορού βρέθηκαν αυξημένα μόνο σε βαριά εγκεφαλοπάθεια.

Η απάντηση των νεφρών στην ασφυξία ποικίλλει μεταξύ των νεογνών, κάποια νεογνά παρουσιάζουν αρχικά ολιγουρία και ακολουθεί πολυουρική νεφρική ανεπάρκεια λόγω οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Λόγω των πολλών ιδιομορφιών που έχουν τα νεογνά, αυτά με περιγεννητική ασφυξία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όσον αφορά στο ισοζύγιο υγρών, στα επίπεδα

ηλεκτρολυτών και στο βάρος σώματος προκειμένου να προληφθούν η υποογκαιμία ή η υπερφόρτωση με υγρά.⁴⁹ Είναι επίσης σημαντικό να παρακολουθούνται τα επίπεδα των χορηγούμενων φαρμάκων και να αποφεύγονται τα νεφροτοξικά σκευάσματα.

1.7.ε. Υποξία και γαστρεντερικό σύστημα

Πολλές περιοχές του εντερικού βλεννογόνου είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην υποξική βλάβη μετά από περιγεννητική ασφυξία. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK), σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, φαίνεται να σχετίζεται με την περιγεννητική υποξία⁵⁴ αλλά είναι σπάνια επιπλοκή.⁵⁵ Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ο οποίος διεγείρεται από την υποξία⁵⁶ και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται λόγω της τοπικής ισχαιμίας⁵⁷, έχουν θεωρηθεί πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της εντερικής βλάβης.

Τα νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία μπορεί να παρουσιάσουν ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές την πρώτη εβδομάδα ζωής, όπως διάταση της κοιλιάς, γαστρικό έλκος, αιματηρό γαστρικό περιεχόμενο, πρόσμιξη αίματος στα κόπρανα και δυσανεξία στη σίτιση, πιθανόν λόγω της μειωμένης ταχύτητας της αιματικής ροής στην άνω μεσεντέρια αρτηρία. Αυτός είναι και ο λόγος που συνήθως η έναρξη σίτισης σε αυτά τα νεογνά καθυστερεί και χορηγείται ολική παρεντερική διατροφή προκειμένου να δοθεί χρόνος στον εντερικό βλεννογόνο να αναρρώσει.^{20,58}

1.7.στ. Υποξία και αναπνευστική λειτουργία

Η περιγεννητική υποξία επηρεάζει επίσης τους πνεύμονες και την αναπνευστική λειτουργία στα πάσχοντα νεογνά. Όμως παρά το γεγονός ότι σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια απαντάται συχνά στα νεογνά με βαριά περιγεννητική ασφυξία, συνήθως είναι το αποτέλεσμα συνυπάρχουσας διαταραχής όπως σηψαιμίας, πνευμονίας ή συνδρόμου εισρόφησης μηκωνίου.

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την αναπνευστική ανεπάρκεια στα ασφυκτικά νεογνά είναι πολλαπλοί: εμβρυϊκή υποξαιμία, ισχαιμία, εισρόφηση μηκωνίου, ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας, διαταραχές της πήξης, χορήγηση οξυγόνου καθώς και οι συνέπειες του μηχανικού αερισμού. Στα νεογνά αυτά, η υποξία και η οξέωση αυξάνουν τις πνευμονικές αντιστάσεις, ιδιαίτερα όταν η ενδομήτρια υποξία είναι παρατεταμένη. Όταν συνυπάρχει εισρόφηση μηκωνίου, παρατηρείται αύξηση των κυκλοφορούντων αγγειοδραστικών ουσιών (ιντερλευκίνες 6, 10, 1b) οι οποίες ευνοούν την σύσπαση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, παράλληλα δε υπάρχει και άμεση δράση του μηκωνίου στους πνεύμονες που οδηγεί σε αλλαγές της δραστηριότητας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO).⁵⁹ Εκτός από την πνευμονική υπέρταση, στα ασφυκτικά νεογνά έχει αναφερθεί και πνευμονική αιμορραγία, όταν συνυπάρχει σημαντική διαταραχή της πήξης.⁶⁰

Στο πλαίσιο της επιβάρυνσης της αναπνευστικής λειτουργίας από την υποξια-ασφυξία, δεν πρέπει να υποεκτιμάται η επίδραση της υποξίας και στους μύες της αναπνοής και κυρίως στο διάφραγμα. Κατά τη γέννηση, ο ρόλος του είναι ζωτικής σημασίας στην λήψη της “πρώτης αναπνοής”, στον αερισμό των πνευμόνων και στην εγκατάσταση λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC).¹⁸ Η υποξία προκαλεί μείωση της λειτουργικότητας και του ουδού κόπωσης του διαφράγματος, καθιστώντας πιθανόν ακόμη περισσότερο αναγκαία την αναπνευστική υποστήριξη κυρίως των πρόωρων νεογνών που γεννιούνται με ασφυξία.^{61,62}

Τα νεογνά με ασφυξία, συχνά χρειάζονται έντονη ανάνηψη κατά τη γέννηση και πιθανόν μετά να παρατηρηθεί υπεροξία και υποκαπνία, παράγοντες που συνδέονται με αυξημένη θνησιμότητα και κακή νευροαναπτυξιακή εξέλιξη. Κρίνεται αναγκαία η στενή παρακολούθηση αυτών των παραμέτρων προκειμένου να προληφθούν οι περαιτέρω συνέπειες.⁶³

1.7.ζ. Υποξία και μεταβολισμός

Στα ασφυκτικά νεογνά, παρατηρούνται διακυμάνσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος με πιο συχνή την υπογλυκαιμία, η οποία μπορεί να έχει νευρολογικά επακόλουθα, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν σπασμοί. Όταν έχουν υποστεί βλάβη τα νησίδια του παγκρέατος, η αρχική φάση της υπογλυκαιμίας ακολουθείται από υπεργλυκαιμία που και αυτή με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει ή να επιβαρύνει την εγκεφαλική βλάβη λόγω υπερώσμωσης.^{64,65}

Παρά το γεγονός ότι τα επινεφρίδια συμπεριλαμβάνονται στα ζωτικά όργανα που προστατεύονται σε περίπτωση ισχαιμίας, η οξέωση που είναι αποτέλεσμα της ασφυξίας, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση επινεφριδιακής αιμορραγίας. Η παθογένεια της βλάβης παραμένει ασαφής, ίσως η έντονη αγγειοβρίθεια και το μεγάλο μέγεθος των αδένων αυξάνουν την ευαισθησία τους. Η κλινική εικόνα ποικίλλει: αναιμία, παρατεταμένη έμμεση υπερχολερυθριναιμία, διάταση της κοιλίας, υποκύανος αποχρωματισμός του οσχέου. Ενώ μικρή αιμορραγία που περιορίζεται στον φλοιό των επινεφριδίων είναι ασυμπτωματική, αντίθετα όταν η απώλεια αίματος είναι σημαντική, η κατάσταση είναι πολύ σοβαρή και συνοδεύεται από υποογκαιμικό shock ή ανεπάρκεια του αδένα. Η αιμορραγία των επινεφριδίων μπορεί να συμβεί ενδομήτρια, συνήθως όμως παρατηρείται περιγεννητικά και αφορά και στα 2 επινεφρίδια σε ποσοστό 5-10%.⁶⁶

1.7.η. Υποξία και αιμοποιητικό σύστημα

Η απάντηση του οργανισμού στην υποξία είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να εξασφαλιστεί η βέλτιστη δυνατή παροχή οξυγόνου στους ιστούς και αυτό επιτυγχάνεται με ανάλογη προσαρμογή/ρύθμιση της ερυθροποίησης μέσω της ερυθροποιητίνης και της αύξησης της παροχής σιδήρου στα ερυθροκύτταρα.⁶⁷

Η υποξία προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της ερυθροποιητίνης στο αίμα και πιθανόν μέσω αυτού του μηχανισμού απελευθερώνονται ανώριμα ερυθροκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των εμπύρηνων ερυθρών

αιμοσφαιρίων (NRBC). Αυτά τα κύτταρα υπάρχουν φυσιολογικά μόνο στην εμβρυϊκή κυκλοφορία και στα νεογνά, είναι δε περισσότερα στα πρόωρα σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά. Η ανεύρεση αυξημένου αριθμού NRBC στα ασφυκτικά νεογνά, θεωρείται ένας επιπλέον δείκτης της υποξίας που έχει προηγηθεί. Ο Christensen και συν.⁶⁸, σε μελέτη σε τελειόμηνα και όψιμα πρόωρα νεογνά, αναφέρει ότι ο χρόνος που απαιτείται από την έναρξη του υποξικού επεισοδίου μέχρι την εμφάνιση των NRBC στην κυκλοφορία είναι τουλάχιστον 28 ώρες. Ο P. Dina⁶⁹ αναφέρει ότι η μέγιστη συγκέντρωση NRBC στο περιφερικό αίμα είναι περίπου 48-72 ώρες μετά το υποξικό συμβάν. Ο Boskabadι και συν.⁷⁰ αναφέρει ότι μεγάλη αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων NRBC συνδέεται με σοβαρή οξέωση, χαμηλό Apgar score, θρομβοπενία και πτωχή βραχυπρόθεσμη πρόγνωση σε νεογνά με ασφυξία.

Η υποξία μπορεί να προκαλέσει πολυερυθραιμία στα νεογνά, ιδιαίτερα αν είναι χρόνια (όπως συμβαίνει στα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης). Αναφέρεται επίσης παροδική λεμφοκυττάρωση, η οποία υποχωρεί εντός 18-24 ωρών και εξαρτάται από την διάρκεια της εμβρυϊκής βραδυκαρδίας. Τέλος η υποξία μπορεί να προκαλέσει ήπιου βαθμού θρομβοπενία, η οποία σπάνια χρήζει αντιμετώπισης με μετάγγιση αιμοπεταλίων⁶⁹ καθώς και άλλες διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού, οι οποίες αναφέρονται εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο.

2. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Ήδη από το 1971 έχουν αναφερθεί διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού, σε υποξικά νεογνά. Η Chessells και συν.⁷¹ αναφέρει ότι η ασφυξία μπορεί να επηρεάσει την αιμόσταση είτε προάγοντας την κατανάλωση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης είτε προκαλώντας μείωση των επιπέδων των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K πρωτεϊνών και επίσης ότι η οξέωση και η υποθερμία ίσως παίζουν συνεργικό ρόλο στην πρόκληση Διάχυτης Ενδοαγγειακής Πήξης (ΔΕΠ). Ο Chadd και συν.⁷² θεωρεί ότι η ενδοαγγειακή πήξη είναι ο πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός για τις αιμοστατικές διαταραχές που παρατηρούνται στα ασφυκτικά

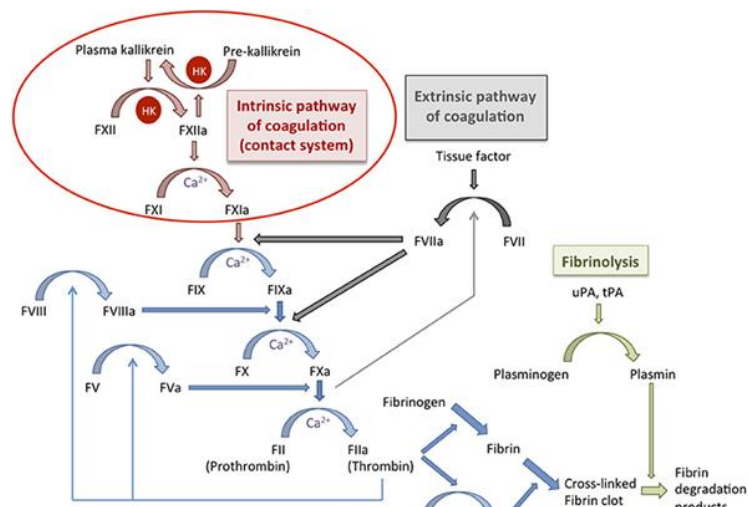
νεογνά και μάλιστα ότι ο βαθμός διαταραχής της αιμόστασης εξαρτάται από τη βαρύτητα της υποξίας.

Για την πληρέστερη κατανόηση των διαταραχών της αιμόστασης στα νεογνά με υποξία-ασφυξία, κρίνεται αναγκαία η παράθεση στοιχείων της φυσιολογίας της νεογνικής αιμόστασης υπό το φώς νεότερων δεδομένων.

2.1. Φυσιολογία της νεογνικής αιμόστασης

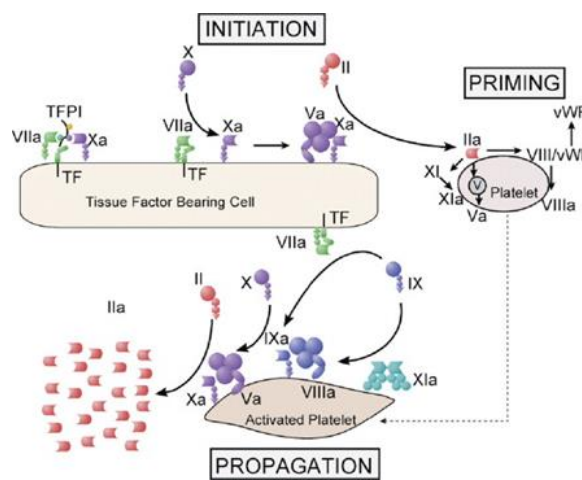
Η αιμόσταση είναι μία σύνθετη φυσιολογική διαδικασία, μέσω της οποίας εξισορροπούνται οι προπηκτικοί και αντιπηκτικοί παράγοντες ώστε να προφυλαχθεί ο οργανισμός από ανεξέλεγκτη αιμορραγία μετά από κάποιο τραυματισμό αγγείου και ταυτόχρονα να προληφθεί η υπέρμετρη θρόμβωση.

Για την μελέτη και κατανόηση της διαδικασίας της αιμόστασης στο σύνολο της, έχουν χρησιμοποιηθεί δύο μοντέλα προσέγγισης. Το πρώτο είναι το λεγόμενο “μοντέλο του καταρράκτη”^{73,74} (εικόνα 3), το οποίο ανακοινώθηκε για πρώτη φορά το 1964, αποτέλεσε σταθμό στη μελέτη των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην αιμόσταση και έτυχε γενικής αποδοχής για πολλά χρόνια. Στην πορεία όμως φάνηκε ότι το μοντέλο αυτό παρουσίαζε περιορισμούς στην περιγραφή της διαδικασίας της αιμόστασης στο σύνολο της *in vivo* και στην ερμηνεία κάποιων διαταραχών της πήξης.



Εικόνα 3. Μοντέλο του καταρράκτη (*Front Cell Infect Microbiol.*)

Περαιτέρω έρευνες οδήγησαν το 2001 στη δεύτερη προσέγγιση, αυτή του “κυτταρικού μοντέλου”⁷⁵ (εικόνα 4), το οποίο σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό. Παρά το γεγονός ότι ο καταρράκτης της πήξης είναι ένα χρήσιμο μοντέλο όσον αφορά στην ερμηνεία των αλληλεπιδράσεων των πρωτεϊνών της πήξης, η αιμόσταση είναι μία ενεργή μεταβολική και ομοιοστατική διεργασία του οργανισμού, η οποία ρυθμίζεται από εξειδικευμένα κυτταρικά συστατικά και αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της απάντησης σε κάποιο τραυματισμό. Τελικά, τα κύτταρα είναι εκείνα που ελέγχουν τη διάρκεια, την ένταση και τον εντοπισμό αυτής της απάντησης.⁷⁶



Εικόνα 4. Κυτταρικό μοντέλο πήξης (sciencedirect.com)

Μέχρι τη δεκαετία του 80, ήταν κοινή πεποίθηση ότι το αιμοστατικό σύστημα στα παιδιά ήταν αντίστοιχο αυτού των ενηλίκων.⁷⁷ Τον όρο “εξελικτική αιμόσταση” χρησιμοποίησε για πρώτη φορά η Dr Maureen Andrew, για να περιγράψει τις φυσιολογικές και εξαρτώμενες από την ηλικία αλλαγές του συστήματος πήξης, καθώς αυτό ωριμάζει από την εμβρυϊκή μέχρι την υπερήλικη ζωή.^{78,79}

Η γνώση μας για τη φυσιολογία της αιμόστασης στα νεογνά υστερεί σε σχέση με των ενηλίκων και οι λόγοι είναι πολλοί:

- στα νεογνά και στα βρέφη απαιτούνται πολλαπλές τιμές αναφοράς καθώς είναι οργανισμοί γρήγορα εξελισσόμενοι

- η λήψη δείγματος αίματος παρουσιάζει δυσκολίες και υπάρχουν περιορισμοί όσον αφορά στην ποσότητα, γι' αυτό απαιτούνται μικρομέθοδοι
- απαιτείται μεγάλος αριθμός δείγματος μελέτης προκειμένου να καθιερωθούν φυσιολογικές τιμές.⁸⁰

Το αιμοστατικό σύστημα δεν είναι επαρκώς ανεπτυγμένο κατά τη γέννηση (ωριμάζει στη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας μέχρι την ενήλικη ζωή) και ενώ τα κύρια συστατικά του είναι παρόντα, υπάρχουν σημαντικές ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές μεταξύ των πρόωρων και των τελειόμηνων νεογνών, των παιδιών και των ενηλίκων.⁸¹ Οι παράγοντες πήξης δεν διέρχονται τον πλακούντα, παράγονται ανεξάρτητα από το έμβρυο κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης, στο πλάσμα του δε είναι ανιχνεύσιμοι ήδη από την 10^η εβδομάδα κύησης.

Αιμοπετάλια

Ο αριθμός και η δομή των αιμοπεταλίων στα νεογνά δεν διαφέρουν από των ενηλίκων, όμως η απόκριση τους σε διάφορους αγωνιστές είναι μειωμένη για το διάστημα των 2-4 πρώτων εβδομάδων μετά τη γέννηση. Παρ' όλα αυτά, δεν φαίνεται να δυσλειτουργούν όταν η λειτουργικότητά τους εκτιμάται με *in vivo* μεθόδους, όπως ο χρόνος ροής και ο αναλυτής λειτουργικότητας αιμοπεταλίων (PFA-100). Επιπλέον, δοκιμασίες με τη χρήση ιξωδοελαστικών μεθόδων, όπως η θρομβοελαστογραφία και η περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία, δείχνουν επιτάχυνση της πήξης και δημιουργία σταθερού θρόμβου.^{80,82} Αυτό το παράδοξο θα μπορούσε να αποδοθεί στην μεγαλύτερη συγκέντρωση του παράγοντα von Willebrand (vWF) στο πλάσμα των νεογνών, στην μεγαλύτερη περιεκτικότητα του σε μεγάλα πολυμερή⁸³ καθώς και στις αυξημένες τιμές αιματοκρίτη που έχουν τα νεογνά, οι οποίες σχετίζονται με μειωμένο χρόνο ροής.⁸⁴

Προπηκτικοί παράγοντες

Όσον αφορά στους προπηκτικούς παράγοντες, οι διαφορές μεταξύ νεογνών και ενηλίκων είναι πρωτίστως ποσοτικές. Τα νεογνά, τελειόμηνα και πρόωρα, γεννιούνται με χαμηλά επίπεδα των περισσότερων προπηκτικών παραγόντων,

συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων επαφής και των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ. Η χαμηλή συγκέντρωση των παραγόντων αυτών στο πλάσμα των νεογνών ίσως οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή ή/και αυξημένη νεφρική κάθαρση και η εξήγηση πιθανόν βρίσκεται σε διεργασίες που δεν σχετίζονται με την αιμόσταση, όπως η συμμετοχή αυτών των πρωτεϊνών στην αγγειογένεση, την φλεγμονή και την ανάπλαση τραύματος.⁸⁵ Τα επίπεδα των Κ-βιταμινο-εξαρτώμενων πρωτεϊνών (προθρομβίνη ή παράγοντας ΙΙ, παράγοντες VII, ΙΧ, Χ) κατά τη γέννηση είναι χαμηλότερα κατά 50% των αντίστοιχων τιμών στους ενήλικες και παραμένουν μειωμένα κατά 10-20% στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας,^{78,86} γεγονός το οποίο δεν οφείλεται μόνο στην ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ, αφού ισχύει το ίδιο και σε νεογνά στα οποία είχε χορηγηθεί προφυλακτικά βιταμίνη Κ.⁸¹ Οι συγκεντρώσεις των μη βιταμινο-εξαρτώμενων παραγόντων V και XIII, είναι χαμηλές κατά τη γέννηση αλλά αυξάνονται γρήγορα, φτάνοντας αυτές των ενηλίκων ήδη από την 5^η ημέρα ζωής. Είναι ενδιαφέρον ότι οι παράγοντες VIII και vWF, είναι οι μόνες προπηκτικές πρωτεΐνες που απαντώνται στο πλάσμα σε ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις κατά τη γέννηση σε σχέση με τους ενήλικες.^{78,87}

Αντιπηκτικοί παράγοντες

Διαφορές όμως μεταξύ των νεογνών και των ενηλίκων παρουσιάζουν και οι κυριότερες αντιπηκτικές πρωτεΐνες. Τα επίπεδα της αντιθρομβίνης (AT) στα νεογνά είναι χαμηλότερα κατά 50% από τα αντίστοιχα των ενηλίκων, μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Κάποια πρώτα στοιχεία δείχνουν ότι οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές στην ποσότητα, τη δομή και τη λειτουργία της AT είναι σημαντικές για την φυσιολογική ανάπτυξη, με πολλαπλές επιπτώσεις και όχι μόνο όσον αφορά στο σύστημα πήξης.

Πιθανολογείται ότι τα μειωμένα επίπεδα AT που παρατηρούνται στα νεογνά σχετίζονται με τον ρόλο αυτής της πρωτεΐνης στην αγγειογένεση.^{80,88} Η εμβρυϊκή και πρώιμη νεογνική ζωή ταυτίζονται με πολύ έντονη αγγειογένεση, και δεδομένων των αντιαγγειογενετικών ιδιοτήτων της AT, τα χαμηλά επίπεδα της είναι πιθανόν ευεργετικά για την σωστή ανάπτυξη του νέου οργανισμού.⁸⁹

Ομοίως, οι αντιπηκτικές πρωτεΐνες C και S βρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα κατά τη γέννηση, με την δεύτερη να είναι εξίσου δραστική με των ενηλίκων διότι κυκλοφορεί εξ ολοκλήρου στην ελεύθερη ενεργό μορφή της.⁸⁰

Η α2-μακροσφαιρίνη (A2M), είναι ο κύριος φυσικός αναστολέας της θρομβίνης. Η δράση της όμως αφορά σε πολλαπλές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων της αιμόστασης, της έμφυτης ανοσίας και της φλεγμονής. Στο αιμοστατικό σύστημα, ο ρόλος της A2M είναι προπηκτικός, αντιπηκτικός και αντινωδολυτικός. Έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην νεογνική αιμόσταση, όντας ο σημαντικότερος αναστολέας της πήξης στη νεογνική ηλικία.⁸⁹

Τα επίπεδα της A2M είναι αυξημένα στο πλάσμα των νεογνών και των παιδιών (μέχρι αργά στην εφηβεία) και μάλιστα στο διπλάσιο σε σχέση με τους ενήλικες, αντισταθμίζοντας εν μέρει τα χαμηλά επίπεδα AT και ενισχύοντας πιθανόν την αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης S με την ενεργοποιημένη μορφή της πρωτεΐνης C.⁹⁰⁻⁹² Είναι ενδιαφέρον ότι σε νεογνά με χρόνια καρδιακή νόσο έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα A2M σε σχέση με υγιή νεογνά.⁹³

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στη διερεύνηση και κατανόηση των εξελικτικών διαφορών του αιμοστατικού συστήματος, έχουν επικεντρωθεί κυρίως στις ποσοτικές διαφορές των πρωτεϊνών της πήξης.^{78,79,94} Συμβαίνουν όμως μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, οι οποίες επιδρούν και στη δομή των πρωτεϊνών αυτών και επηρεάζουν σημαντικά και τη λειτουργία τους.⁸⁹

Οι μέσες τιμές του ινωδογόνου στα νεογνά είναι συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων. Ωστόσο από μελέτες σε αίμα ομφάλιου λώρου τελειόμηνων νεογνών, προέκυψε ότι το νεογνικό ινωδογόνο είναι δυσλειτουργικό και υπάρχει σε μία εμβρυϊκή μορφή μέχρι την ηλικία των 12 μηνών περίπου.⁹⁵ Περαιτέρω βιοχημικές έρευνες έδειξαν ότι το ινωδογόνο αυτό περιέχει σιαλικό οξύ και φωσφόρο σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από των ενηλίκων, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση του πολυμερισμού του ινώδους.^{80,91} Πιο πρόσφατες μελέτες, με τη χρήση της

θρομβοελαστογραφίας, επιβεβαίωσαν τις λειτουργικές διαφορές μεταξύ του εμβρυϊκού ινωδογόνου και των ενηλίκων.⁹⁶

Ινωδόλυση

Τέλος, το πλασμινογόνο, η βασική πρωτεΐνη της ινωδόλυσης, παρουσιάζει ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες. Η συγκέντρωση του στο πλάσμα των νεογνών είναι το 50% της αντίστοιχης των ενηλίκων μέχρι την ηλικία των 6 μηνών και η δραστηριότητα του είναι μειωμένη, ενώ οι τιμές του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI), είναι φυσιολογικές ή ακόμα και αυξημένες κατά τη γέννηση. Ο συνδυασμός αυτών των διαφορών οδηγεί στην ελαττωμένη παραγωγή πλασμίνης και στην συνολικότερη μείωση της ινωδολυτικής ικανότητας των νεογνών.^{91,97}

Λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις προαναφερθείσες διαφορές και διαφοροποιήσεις του αιμοστατικού συστήματος των νεογνών σε σχέση με τα παιδιά και τους ενήλικες, παραμένει το κρίσιμο ερώτημα: γιατί τα επίπεδα των πρωτεϊνών της πήξης στο πλάσμα αλλάζουν με την ηλικία; Πιθανόν οι λόγοι που οδηγούν στις παρατηρούμενες αλλαγές, δεν σχετίζονται με την πήξη.

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, οι πρωτεΐνες της πήξης έχουν πολλαπλή δράση και για αρκετές από αυτές έχει επιβεβαιωθεί η συμμετοχή τους σε διάφορες βασικές βιολογικές διεργασίες. Η εξελικτική αιμόσταση φαίνεται ότι παρέχει έναν προστατευτικό μηχανισμό στα νεογνά και ως εκ τούτου συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για θρομβοεμβολικά ή αιμορραγικά επεισόδια. Επιπλέον, ίσως αντικατοπτρίζει τον ρόλο των πρωτεϊνών της πήξης στη φυσιολογική ανάπτυξη και επομένως στις απαιτήσεις άλλων λειτουργιών, όπως η αγγειογένεση. Τέλος, επηρεάζει την αλληλεπίδραση των αντιπηκτικών φαρμάκων με το αιμοστατικό σύστημα και αυτό έχει μεγάλη κλινική σημασία.⁸⁰

Το αιμοστατικό σύστημα στα νεογνά διαφέρει εντυπωσιακά από των ενηλίκων και πολύ συχνά έχει χαρακτηριστεί ως ανώριμο. Τα υγιή νεογνά γεννιούνται με ένα ενδογενές αιμοστατικό έλλειμμα, άμεσα συνδεδεμένο με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και την ωρίμανση της ηπατικής λειτουργίας αλλά παρά την ποσοτική και ποιοτική ανεπάρκεια πολλών πρωτεϊνών της πήξης, η αιμόσταση είναι απόλυτα λειτουργική και δεν παρατηρούνται σημεία αιμορραγικής διάθεσης ή θρόμβωσης (μώλωπες). Στα πάσχοντα όμως νεογνά, όπως αυτά με σηψαιμία, ασφυξία ή τα πρόωρα, συχνά διαταράσσεται το αιμοστατικό σύστημα και μεταβάλλεται η λεπτή ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων, προδιαθέτοντας έτσι σε αιμορραγικές ή/και θρομβωτικές επιπλοκές.⁹¹

2.2. Διαταραχές της αιμόστασης στα νεογνά με υποξία

Στο πλαίσιο της πολυοργανικής δυσλειτουργίας μετά από περιγεννητικό υποξικό/ισχαιμικό συμβάν, παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στην αιμόσταση, που οφείλονται στον τραυματισμό του ενδοθηλίου, την απελευθέρωση ιστικής θρομβοπλαστίνης και την οξέωση.⁹⁸

2.2.α. Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία είναι πολύ συχνό αιματολογικό πρόβλημα στα νεογνά, επηρεάζει το 22-35% αυτών που νοσηλεύονται σε MENN και σχεδόν το 50% των πασχόντων πρόωρων νεογνών. Μπορεί να εμφανιστεί πρώιμα (<72 ώρες ζωής) λόγω περιγεννητικών προβλημάτων, όπως είναι μεταξύ άλλων η υποξία ή όψιμα (>72 ώρες ζωής) λόγω βακτηριακής/μυκητιασικής λοίμωξης ή νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK).⁹⁹ Η θρομβοπενία που μπορεί να παρουσιάσουν τα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, περιγράφεται και ως “θρομβοπενία της περιγεννητικής ασφυξίας” αλλά ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτής της κλινικής οντότητας παραμένει ασαφής.⁶⁹

Κάποιοι ερευνητές αποδίδουν τη θρομβοπενία αυτή στην αντίστροφη σχέση μεταξύ παραγωγής ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων, λόγω της δράσης της ερυθροποιητίνης κατά την υποξία, που καταλήγει σε μειωμένη παραγωγή ανώριμων μεγακαρυοκυττάρων και επομένως αιμοπεταλίων.¹⁰⁰ Μελέτες σε ποντίκια, έδειξαν επίσης μείωση του αριθμού και του μεγέθους των μεγακαρυοκυττάρων μετά από υποξικό επεισόδιο.¹⁰¹ Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η μειωμένη παραγωγή μεγακαρυοκυττάρων ίσως οφείλεται στην άμεση ανασταλτική δράση της υποξίας στον πολλαπλασιασμό τους ή είναι το έμμεσο αποτέλεσμα επαγόμενων από την υποξία αλλαγών σε άλλα γειτονικά κύτταρα του μυελού των οστών.^{102,103}

Ο Dr Christensen και συν.¹⁰⁴, σε μελέτη 375 νεογνών (ηλικίας κύησης άνω των 35 εβδομάδων) με περιγεννητική ασφυξία, έδειξε ότι παρατηρήθηκε θρομβοπενία σε ποσοστό 30%, στα περισσότερα δε εξ αυτών ήταν μέτρια. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων έφτασε στο ναδίρ τις 3 πρώτες ημέρες ζωής, ήταν μεγαλύτερος των $40 \times 10^9/L$ και αυξήθηκε σταδιακά σε φυσιολογικά επίπεδα τις επόμενες 3 εβδομάδες χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση.

Σύμφωνα με την M. Bauman και συν.¹⁰⁵, η θρομβοπενία στα ασφυκτικά νεογνά οφείλεται κυρίως σε αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων, τα οποία όπως απέδειξε, έχουν μικρό χρόνο ζωής και μεγαλύτερο όγκο, ενώ η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι φυσιολογική. Επίσης, σε μελέτη που έγινε σε πάσχοντα νεογνά, φάνηκε ότι η περιγεννητική ασφυξία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων, καθώς μετά από χορήγηση μετάγγισης αιμοπεταλίων, παρατηρήθηκε αρχικά αύξηση του αριθμού τους, αλλά μετά 24-48 ώρες ο αριθμός αυτός μειώθηκε στα προ μετάγγισης επίπεδα.¹⁰⁶

Αλλά και η θρομβοποιητίνη, αυξητικός παράγοντας των μεγακαρυοκυττάρων και κύριος ρυθμιστής του αριθμού των αιμοπεταλίων, αυξάνεται στην υποξία και μάλιστα η αύξηση αυτή συσχετίζεται αρνητικά με τον αριθμό των αιμοπεταλίων την 1^η, 3^η και 7^η ημέρα ζωής στα ασφυκτικά νεογνά.¹⁰⁷

2.2.β. ΔΕΠ

Τα νεογνά με υποξία-ασφυξία διατρέχουν επίσης μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΔΕΠ¹⁰⁸, η οποία είναι από τις πλέον σοβαρές επιπλοκές της ασφυξίας καθώς αφ' ενός συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα, αφ' ετέρου δε ακόμα και αν υποχωρήσει η οξεία φάση της αιμορραγίας, η εναπόθεση ινώδους στην μικροκυκλοφορία πιθανόν να προκαλέσει βλάβες σε ζωτικά όργανα, όπως ο εγκέφαλος, με απώτερες συνέπειες.⁷² Άλλωστε και η διαδικασία του τοκετού αυτή καθεαυτή, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών τόσο στη μητρική όσο και στην εμβρυϊκή κυκλοφορία λόγω ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης και αυξημένης ινωδολυτικής δραστηριότητας.¹⁰⁹

Η ΔΕΠ εκδηλώνεται κυρίως με αιμορραγικά συμπτώματα, εντούτοις η πρωταρχική διαταραχή είναι η υπερπηκτικότητα. Οι χρόνοι προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) είναι παρατεταμένοι, τα επίπεδα του ινωδογόνου μειώνονται. Τα επίπεδα του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), τα Δ-διμερή (D-dimers) και τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (F/FDPs) είναι αυξημένα, ενώ τα επίπεδα του παράγοντα XIII είναι ιδιαίτερα χαμηλά και μάλιστα σχετίζονται θετικά με τις τιμές του Apgar score.¹⁰⁸ Ίσως είναι ιδιαίτερης κλινικής σημασίας η παρατήρηση στην οποία κατέληξε ο Beshlawy και συν.¹¹⁰, ότι στα ασφυκτικά νεογνά μειώνονται σημαντικά τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III και των πρωτεϊνών C και S, παίζοντας πιθανόν προστατευτικό ρόλο έναντι της ΔΕΠ.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η υποξία προκαλεί διαταραχές της αιμόστασης είναι δύσκολο να καθοριστεί. Η διάρκεια των διαταραχών αυτών συνήθως είναι μικρή, υποδηλώνοντας ότι η άμεση ηπατική βλάβη λόγω της υποξίας παίζει μικρό ρόλο στην παθογένεια τους. Ίσως είναι πιο σημαντικός ο ρόλος της επίδρασης της υποξίας στο μικροπεριβάλλον του αγγειακού συστήματος και στα κυτταρικά στοιχεία του συστήματος της αιμόστασης, με συνέπεια την ενεργοποίηση της διεργασίας της πήξης.

Κάποιες παράμετροι της πήξης έχουν προγνωστική αξία για τα νεογνά με νεογνική εγκεφαλοπάθεια. Αυτό είναι το συμπέρασμα πρόσφατης μελέτης της D. Sweetman

και συν¹¹¹, στην οποία οι τιμές aPTT την 1^η ημέρα ζωής (cut-off value of 37s), οι τιμές PT την 2^η ημέρα ζωής (cut-off value of 22s) και τα επίπεδα ινωδογόνου την 3^η ημέρα ζωής (cut-off value of 2g/L) αναφέρονται ως οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες για την εμφάνιση σπασμών, την ανεύρεση παθολογικών ευρημάτων στην MRI και τη θνησιμότητα αντίστοιχα.

2.2.γ. Επίδραση των θεραπευτικών μεθόδων στην αιμόσταση

Η λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπιση των ασφυκτικών νεογνών πρέπει να γίνεται μετά από συνεκτίμηση και των επιδράσεων των χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών μεθόδων στην αιμόσταση. Για παράδειγμα, η θεραπευτική υποθερμία για 72 ώρες έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό μέσο για τη βελτίωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης αυτών των νεογνών, και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι δεν συνδέεται με αυξημένη επίπτωση διαταραχών της αιμόστασης^{60,112-115}, οι οποίες όταν συμβαίνουν, είναι παροδικές, συνήθως αντιμετωπίσιμες, στις περισσότερες δε περιπτώσεις οφείλονται στην ιστική καταστροφή λόγω της υποξίας και δεν αποτελούν συνέπεια της υποθερμίας.¹¹⁵ Όμως η θεραπευτική υποθερμία προκαλεί μεταβολές στο αιμοστατικό προφίλ¹¹⁶, επιταχύνοντας την δημιουργία θρόμβων στα τριχοειδή¹¹⁷, επιβραδύνοντας την δραστηριότητα των ενζύμων της πήξης⁶⁰ και επηρεάζοντας αρνητικά την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων όπως αυτή εκφράζεται με την παράταση του χρόνου ροής αλλά και του χρόνου πήξης στο PFA100.¹⁰⁴ Παρόμοιες αντιπαραθέσεις αφορούν και στην επίδραση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (iNO) που χορηγείται θεραπευτικά στα ασφυκτικά νεογνά, όμως αναστέλλει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και επηρεάζει πιθανόν την εμφάνιση ενδοκοιλιακής αιμορραγίας στα πρόωρα νεογνά.¹¹⁸ Αλλά και η δοβουταμίνη όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις (20 μg/kg) επιβαρύνει την λειτουργία συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.¹¹⁹ Οι αιμοστατικές διαταραχές σε αυτά τα νεογνά μπορεί να περιπλέξουν περαιτέρω την πορεία της νόσου και να επηρεάσουν τη διαχείριση της κατάστασης τους. Η ύπαρξη φλεβικής θρόμβωσης σε κεντρικά αγγεία - όπως στην ομφαλική φλέβα κατά τον

καθητηριασμό της - καθώς και σε ζωτικά όργανα, ίσως επηρεάσει την έκβαση των ασφυκτικών νεογνών, γι' αυτό το λόγο απαιτείται η γνώμη ειδικού αιματολόγου στην περίπτωση θεραπευτικής χορήγησης ηπαρίνης ή άλλων θρομβολυτικών παραγόντων.¹²⁰ Δεν είναι βέβαιο αν οι αιμοστατικές διαταραχές συμμετέχουν στη διατήρηση ή μη της βατότητας των αγγείων.

Η γνώση και η κατανόηση των ιδιαιτεροτήτων της νεογνικής αιμόστασης, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την σωστή ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων και την κατάλληλη αντιμετώπιση των διαταραχών της στα πάσχοντα νεογνά. Βοηθά επίσης στην αναγνώριση των κινδύνων που ενέχουν οι μεταγγίσεις παραγώγων αίματος ενηλίκων στα νεογνά.¹²¹ Στις περισσότερες μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών, η συνήθης πρακτική αντιμετώπισης των διαταραχών της αιμόστασης στα ασφυκτικά νεογνά είναι η χορήγηση μεταγγίσεων με συμπυκνωμένα ερυθρά, αιμοπετάλια, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (συχνά χορηγείται “προφυλακτικά”) ή κρουϊζήμα, αν και δεν έχουν θεσπιστεί ενιαίες κατευθυντήριες οδηγίες για τις μεταγγίσεις στα νεογνά και ειδικότερα για αυτά με υποξία-ασφυξία. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα πιθανόν βελτιώνει τα επίπεδα των παραγόντων πήξης στα πάσχοντα νεογνά, αλλά δεν έχει αποδειχθεί το όφελος αυτής της θεραπείας στην πρόληψη της αιμορραγίας λόγω ΔΕΠ¹²² και επίσης μπορεί να παρατηρηθεί δυσανεξία σε κάποια νεογνά, που σχετίζεται με τον όγκο του μεταγγιζόμενου υλικού.^{98,123} Η Ferrer-Marín και συν.¹²⁴ σε μελέτη αναφέρει ότι η *in vitro* μετάγγιση αιμοπεταλίων ενηλίκων σε νεογνά οδηγεί σε μικρότερους χρόνους πήξης (με τη χρήση του PFA-100) σε σχέση με τη μετάγγιση αιμοπεταλίων νεογνών.

2.3. Εργαστηριακή διερεύνηση των διαταραχών της αιμόστασης

Η εργαστηριακή διάγνωση των διαταραχών της αιμόστασης στα νεογνά παρουσιάζει δυσκολίες, οι οποίες προκύπτουν πρωτίστως από την ανάγκη προσαρμογής των εργαστηριακών εξετάσεων σε μικρούς όγκους δειγμάτων αίματος και την αναγκαιότητα επανάληψης των εξετάσεων για την αποφυγή εσφαλμένων

αποτελεσμάτων. Επιπλέον η μη χρήση τιμών αναφοράς ειδικών για την ηλικία-τον αναλυτή-το αντιδραστήριο οδηγούν σε υπερδιάγνωση ή λανθασμένη διάγνωση των διαταραχών και χορήγηση λανθασμένων και δυνητικά επιβλαβών θεραπειών πιθανόν για πολλά χρόνια. Γι' αυτούς τους λόγους, η συνεκτίμηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων με την κλινική εικόνα όσο και η επανάληψη των μη φυσιολογικών εξετάσεων, είναι εξαιρετικά σημαντικές στα νεογνά.⁸¹ Είναι σημαντικό, η ερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων να γίνεται υπό το πρίσμα της γνώσης ότι η δειγματοληψία αίματος αυτή καθεαυτή ίσως ενεργοποιήσει την διαδικασία της πήξης οδηγώντας σε λανθασμένη εκτίμηση των αποτελεσμάτων.¹²⁵

Ο εργαστηριακός έλεγχος που διενεργείται κατ' αρχήν, για τη διερεύνηση των διαταραχών της αιμόστασης, συμπεριλαμβάνει:

1. τις κλασσικές δοκιμασίες πήξης
 - προσδιορισμός του χρόνου προθρομβίνης (PT) που εκφράζεται με το διεθνή δείκτη ομαλοποίησης (INR)
 - προσδιορισμός του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)
 - προσδιορισμός των προϊόντων αποδόμησης του ινώδους (D-Dimers)
2. προσδιορισμό του αριθμού των αιμοπεταλίων
3. προσδιορισμό του ινωδογόνου.

Ο έλεγχος συνεχίζεται με τη μέτρηση μεμονωμένων πρωτεϊνών πήξης, εφόσον κριθεί αναγκαίο.

2.3.α. Κλασσικές δοκιμασίες πήξης

Η χρησιμότητα των κλασσικών τεστ πήξης, από μόνων τους, στη διαγνωστική προσέγγιση και ίσως και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών της αιμόστασης, αμφισβητείται. Οι τεχνικές δυσκολίες κατά τη λήψη δείγματος αίματος στα νεογνά - ιδιαίτερα στα πάσχοντα και ο μεγάλος όγκος αίματος που απαιτείται για την ολοκλήρωση του ελέγχου της πήκτικότητας, αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες.¹²⁶ Άλλωστε οι δοκιμασίες αυτές, οι οποίες βασίζονται στο μοντέλο του

καταρράκτη, διενεργούνται στο πλάσμα και δεν συμπεριλαμβάνουν τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος, τα οποία είναι αναπόσπαστο κομμάτι της *in vivo* διεργασίας της πήξης, περιορίζοντας ακόμα περισσότερο τη διαγνωστική αξία του ελέγχου της αιμόστασης στο σύνολο του.¹⁰⁵ Επιπλέον, αδυνατούν να περιγράψουν με αξιοπιστία συγκεκριμένες διαταραχές της πήξης ή να προβλέψουν τον κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης στα πάσχοντα νεογνά.¹²⁷ Τέλος, δεν παρέχουν πληροφορίες για τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και την ινωδόλυση.¹²⁸

Δεδομένου, αφ' ενός μεν ότι η αιμόσταση είναι το αποτέλεσμα της σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ ενδοθηλίου, αιμοπεταλίων, φλεγμονωδών κυττάρων, ινωδόλυσης, αναστολέων καθώς και προπηκτικών παραγόντων, αφ' ετέρου δε των προαναφερθέντων περιορισμών στη χρήση των κοινών δοκιμασιών πήξης στα νεογνά, ίσως μία μέθοδος πιο ολοκληρωμένης προσέγγισης του κινδύνου αιμορραγίας στα νεογνά θα ήταν καταλληλότερη τόσο για τον καθορισμό εκείνων των νεογνών που πραγματικά χρειάζονται μετάγγιση παραγώγων αίματος όσο και για την επιλογή του είδους της μετάγγισης που πρέπει να χορηγηθεί, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο και την πρακτική των προφυλακτικών μεταγγίσεων.

2.3.β. Διερεύνηση της αιμόστασης με ιξωδοελαστικές μεθόδους

Η θρομβοελαστογραφία/θρομβοελαστομετρία (TEG/TEM) είναι ίσως η πλέον κατάλληλη διαγνωστική μέθοδος για να καλύψει αυτή την ανάγκη. Η δυνατότητα παρακολούθησης της διαδικασίας πήξης του αίματος σε πραγματικό χρόνο, χρησιμοποιώντας μία μικρή μόνο ποσότητα αίματος, καθιστά αυτή τη μέθοδο ιδιαίτερα χρήσιμη και ελκυστική για τους νεογνολόγους.

Η θρομβοελαστογραφία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1948 από τον καθηγητή Hartert και εφαρμόστηκε αρχικά σε μεταμοσχεύσεις ήπατος και καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Ακολούθως η χρήση της μεθόδου επεκτάθηκε σε πολυτραυματίες, στη μαιευτική, στη παιδιατρική, στη νευροχειρουργική, στην αναισθησιολογία, αλλά και σε αμιγώς παθολογικούς ασθενείς.

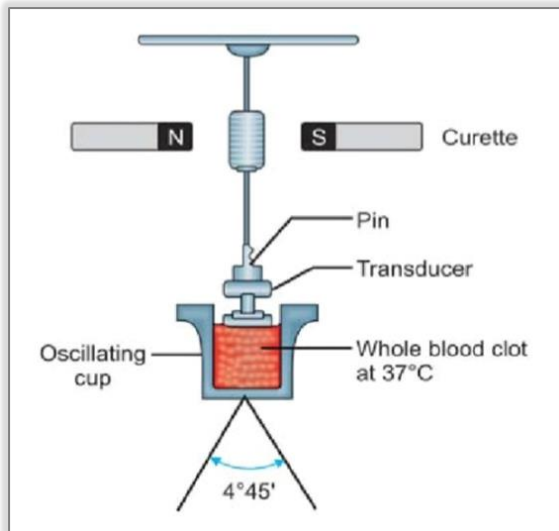
Πρόκειται για μια ιξωδοελαστική μέθοδο εκτίμησης της αιμόστασης σε δείγμα ολικού αίματος, η οποία βασίζεται στο κυτταρικό μοντέλο πήξης και επιτρέπει την μέτρηση του σχηματισμού και της λύσης του θρόμβου σε πραγματικό χρόνο.

Η θρομβοελαστογραφία (TEG®; Haemonetics, Braintree, MA, USA) και η περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία (ROTEM®; Tem Innovations GmbH, Munich, Germany), δίνουν τη δυνατότητα συνολικής εκτίμησης της δυναμικής της δημιουργίας του θρόμβου, της σταθεροποίησης και της λύσης του, αντανακλώντας την διαδικασία της *in vivo* αιμόστασης. Επίσης παρέχουν πληροφορίες για την επιμέρους επίδραση των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου στη σταθερότητα του θρόμβου.¹²⁸⁻¹³⁰

2.3.γ. Τεχνική διενέργειας θρομβοελαστογραφίας/θρομβοελαστομετρίας

Υπάρχουν 2 συσκευές, TEG® και ROTEM®, που χρησιμοποιούν τη μέθοδο της θρομβοελαστογραφίας. Και οι 2 συσκευές συνδέονται με υπολογιστή, ο οποίος με τη χρήση ενσωματωμένου λογισμικού καταγράφει τα αποτελέσματα των μετρήσεων και τα αναπαράγει με τη μορφή γραφικής παράστασης.

Στην κλασσική TEG (εικόνα 5), 0.36mL ολικού αίματος τοποθετούνται σε μικρό δοχείο (κυβέτα), τοποθετημένο σε θερμαινόμενη πλάκα στους 37° C, το οποίο ταλαντώνεται με γωνία 4°45' κάθε 5 δευτερόλεπτα. Μία ακίδα (αισθητήρας), συνδεδεμένη με σύρμα στρέψης, αιωρείται ελεύθερα μέσα στο αίμα και καθώς σχηματίζεται ο θρόμβος, όλο και μεγαλύτερη ταλάντωση μεταδίδεται στο σύρμα και ανιχνεύεται από έναν ηλεκτρομηχανικό μετατροπέα. Σύμφωνα με τον Hartert, η ελεύθερη αιώρηση της ακίδας στην κλασσική TEG καθιστά το θρομβοελαστογράφημα ευαίσθητο σε μηχανικούς κραδασμούς, μειονέκτημα που έχει εξλειφθεί στο σύστημα ROTEM®.



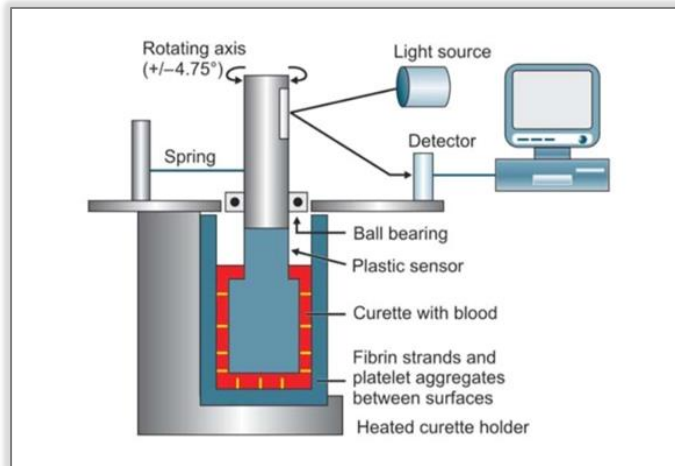
Εικόνα 5.

Συσκευή TEG® (JPUT 2012)

Στην περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία ROTEM® (εικόνα 6), που συνιστά βελτιστοποίηση της τεχνολογίας θρομβοελαστογραφίας, η κυλινδρική ακίδα είναι προσαρμοσμένη στην άκρη ενός μεταλλικού άξονα που κινείται με ελατήριο. Δείγμα ολικού αίματος (0,34mL) τοποθετείται στην κυβέτα, στην οποία βυθίζεται η ακίδα. Μεταξύ της ακίδας και της κυβέτας υπάρχει ένα κενό 1mm που γεμίζει με το αίμα. Η ακίδα περιστρέφεται προς τα δεξιά και προς τα αριστερά με γωνία 4°75' κάθε 6 δευτερόλεπτα. Όσο το αίμα είναι σε υγρή μορφή, η κίνηση της ακίδας είναι απεριόριστη. Όταν όμως αρχίζει να δημιουργείται θρόμβος, η κίνηση της ακίδας περιορίζεται και μεταβάλλεται η γωνία περιστροφής της, αυτή δε η μεταβολή ανιχνεύεται από οπτικό αισθητήρα ενσωματωμένο στον άξονα και απεικονίζεται με τη βοήθεια του υπολογιστή ως γράφημα, με την εικόνα δίκην «ποτηριού σαμπάνιας», όπως αναφέρεται. Επομένως η περιστροφική κίνηση της ακίδας είναι αντίστροφα ανάλογη της ελαστικότητας του θρόμβου.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η συσκευή ROTEM® φέρει οθόνη αφής, η πιπέτα είναι αυτοματοποιημένη και υπάρχει η δυνατότητα ανάλυσης 4 δειγμάτων ταυτόχρονα, ενώ η συσκευή TEG έχει χειροκίνητη πιπέτα, παρέχεται η δυνατότητα ταυτόχρονης ανάλυσης 2 δειγμάτων και πρέπει να είναι τοποθετημένη σε σταθερό πάγκο λόγω της ευαισθησίας που παρουσιάζει σε κραδασμούς, όπως προαναφέρθηκε. Τα τελευταία χρόνια και οι δύο συσκευές έχουν αναβαθμιστεί τεχνολογικά,

προκειμένου η λειτουργία τους να είναι ασφαλέστερη, ταχύτερη και πιο αυτοματοποιημένη.



Εικόνα 6.

Συσκευή ROTEM® (IJPOT 2012)

Η εξέταση διενεργείται σε ολικό αίμα που συλλέγεται σε σωληνάριο με διάλυμα 3.2% Sodium Citrate και βρίσκεται σε θερμοκρασία 37°C περίπου. Από την εμπειρία που έχει αποκτηθεί, προκύπτει ότι η ανάλυση του προς εξέταση δείγματος αίματος μπορεί γίνει με ασφάλεια εντός 30-90 λεπτών από τη λήψη του αίματος και να παραταθεί έως 60-90 λεπτά από το χρόνο πήξης, προκειμένου να είναι πληρέστερη η εκτίμηση της αιμόστασης, αναλόγως της περίπτωσης.

Οι παράμετροι που μετρούν και οι δύο συσκευές είναι παρόμοιες, αλλά φέρουν διαφορετική ονοματολογία (**εικόνα 7**), είναι δε οι ακόλουθες¹²⁹⁻¹³¹:

1. Χρόνος πήξης

R (reaction time, TEG®) ή **CT** (clotting time, ROTEM®) sec.

Ο χρόνος από την έναρξη της μέτρησης μέχρι να δημιουργηθεί θρόμβος πλάτους 2 mm. Επηρεάζεται από τους παράγοντες πήξης και αντιπηκτικά φάρμακα.

2. **Χρόνος δημιουργίας του θρόμβου**

Σταθερά K (TEG®) ή **CFT** (clot formation time, ROTEM®) sec.

Ο χρόνος μετά την έναρξη της πήξης (θρόμβος 2 mm) μέχρι τη δημιουργία θρόμβου πλάτους 20 mm. Επηρεάζεται από τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, καθώς και τα επίπεδα του ινωδογόνου.

3. **Ταχύτητα δημιουργίας του θρόμβου**

Γωνία α (και για τα δύο μηχανήματα) σε μοίρες (°).

Είναι η γωνία μεταξύ του οριζόντιου άξονα και της εφαπτομένης στην κυματομορφή του θρόμβου, στο σημείο που ο θρόμβος έχει πλάτος 2 mm.

4. **Μέγιστη σταθερότητα θρόμβου**

MA (maximum amplitude, TEG®) ή **MCF** (maximum clot firmness, ROTEM®) mm.

Εκτιμά την σταθερότητα του θρόμβου. Επηρεάζεται από τα αιμοπετάλια, το ινωδογόνο και τον παράγοντα XIII και μάλιστα σχετίζεται κατά 80% με τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και κατά 20% με τη λειτουργικότητα του ινωδογόνου.

5. **Μέγεθος του θρόμβου στα 10, 20, 30 λεπτά μετά το χρόνο πήξης**

A10, A20, A30 σε mm

6. **Δείκτης ινωδόλυσης**

– **LI** (lysis index, ROTEM®) – LI30, LI45, LI60 (%)

Είναι ένας δείκτης που περιγράφει την εκατοστιαία αναλογία του εναπομείναντα θρόμβου στα 30, 45, 60 λεπτά μετά τον χρόνο πήξης.

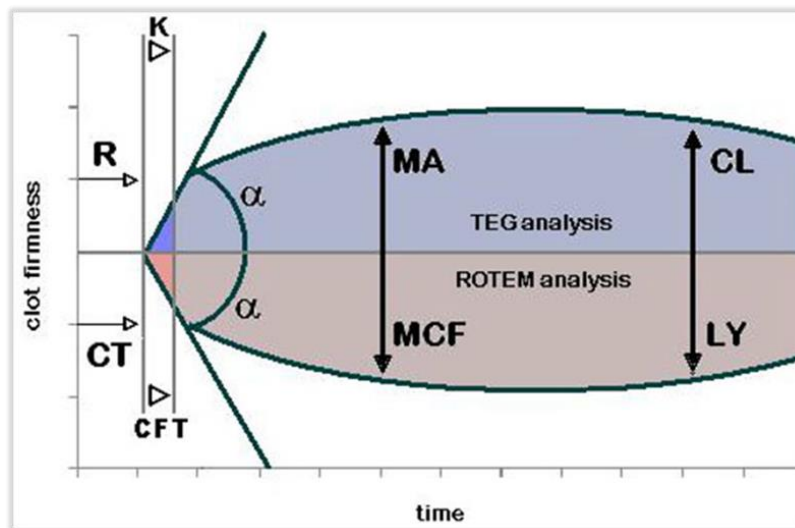
– **CL** (clot lysis, TEG®) LY30 και LY60 (%)

Περιγράφει το ποσοστό του θρόμβου (επί του MA) που έχει λυθεί στα 30 και 60 λεπτά μετά τον χρόνο πήξης.

7. **Μέγιστη λύση του θρόμβου**

ML (*maximum lysis, ROTEM®*) (%)

Περιγράφει την εκατοστιαία αναλογία του θρόμβου που έχει λυθεί σε σχέση με το μέγιστο μέγεθος του θρόμβου. Σταθερότητα του θρόμβου ισοδυναμεί με $ML < 15\%$ στα 60 λεπτά από την έναρξη της πήξης



Εικόνα 7. Παράμετροι TEG, ROTEM. (*JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY*)

Η χρήση της θρομβοελαστογραφίας/θρομβοελαστομετρίας, αφορά κυρίως στην αναισθησιολογία, την καρδιοχειρουργική, τις μεταμοσχεύσεις ήπατος, το τραύμα και επεκτείνεται όλο και περισσότερο σε αμιγώς παθολογικούς ασθενείς, αλλά μέχρι σήμερα έχει περιοριστεί σε ενήλικες και παιδιά. Παρά το γεγονός ότι η μέθοδος δεν έχει τύχει ακόμα ευρείας χρήσης και αξιολόγησης αντίστοιχης των συμβατικών εξετάσεων πήξης, όμως με τη χρήση της ως οδηγού μεταγγίσεων παραγώγων αίματος, έχει επιτευχθεί σημαντική μείωση των μεταγγίσεων και της συνολικής απώλειας αίματος σε χειρουργικές επεμβάσεις. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα για τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας στα νεογνά, περιορίζονται σε λίγες μελέτες υγιών νεογνών¹³²⁻¹³⁶, ελάχιστες οι οποίες αφορούν σε πάσχοντα νεογνά^{60,137-140}, ενώ είναι σχεδόν ανύπαρκτες αντίστοιχες μελέτες σε νεογνά με υποξία-ασφυξία.⁶⁰

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Πρωτεύων σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν η διερεύνηση του αιμοστατικού προφίλ νεογνών με περιγεννητική υποξία-ασφυξία, εκτιμώντας τις μεταβολές των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας.

Δευτερεύων σκοπός, ήταν να αξιολογήσουμε αν οι τιμές των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας στα νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως προγνωστικός και θεραπευτικός δείκτης.

2. ΥΛΙΚΟ

Η παρούσα μελέτη είναι μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία διενεργήθηκε στη ΜΕΝΝ του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας “Άγιος Παντελεήμων” το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2016 - Ιανουάριος 2019.

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία, τα οποία νοσηλεύτηκαν το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα στη Μονάδα. Υγιή νεογνά, τα οποία γεννήθηκαν στο Μαιευτήριο του ίδιου νοσοκομείου και είχαν προηγούμενα μελετηθεί προκειμένου να καθοριστούν τιμές αναφοράς των μεταβλητών TEM, αποτέλεσαν τους μάρτυρες της μελέτης.¹³²

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη για τα νεογνά με περιγεννητική υποξία, ήταν τα ακόλουθα:

1. Νεογνά με περιγεννητική ασφυξία σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν ορίσει AAP και ACOG⁵:

- pH < 7.0 και έλλειμμα βάσης ≥ 12 mmol/L σε δείγμα αίματος από την ομφαλική αρτηρία
- Apgar score ≤ 3 για περισσότερο από 5 λεπτά ή ≤ 5 στο 10^ο λεπτό ενώ είναι ακόμα αναγκαία η αναζωογόνηση
- Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας τις πρώτες 72 ώρες ζωής
- Κλινική εικόνα εγκεφαλοπάθειας: δηλαδή υποτονία, παθολογικές κινήσεις οφθαλμών, ασθενές ή απόν αντανακλαστικό θηλασμού, άπνοια, υπέρπνοια ή κλινικά έκδηλοι σπασμοί οι οποίοι δεν μπορούν να αποδοθούν σε υπογλυκαιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μεταβολικό νόσημα, γενετικές ή συγγενείς νευρολογικές διαταραχές, φαρμακευτική δράση.

2. Νεογνά με εμβρυϊκή δυσπραγία (stress), που πληρούν 2 τουλάχιστον προγεννητικά και/ή 3 μετά τη γέννηση κριτήρια, όπως αυτά περιγράφονται ακολούθως:

Προγεννητικά κριτήρια

- Αποκόλληση πλακούντα, ρήξη μήτρας, ανεπάρκεια πλακούντα, ολιγοϋδράμνιο
- Ακανόνιστος εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός (μη ομοιόμορφος ρυθμός μεταξύ των συσπάσεων της μήτρας)
- Ανώμαλος εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός (> 180 ή <100 σφύξεις/λεπτό)
- Επιμονή ακανόνιστου εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού παρά την ενυδάτωση και την αλλαγή θέσης της επιτόκου
- Ελαττωμένες εμβρυϊκές κινήσεις
- Χρώση του αμνιακού υγρού με μηκώνιο

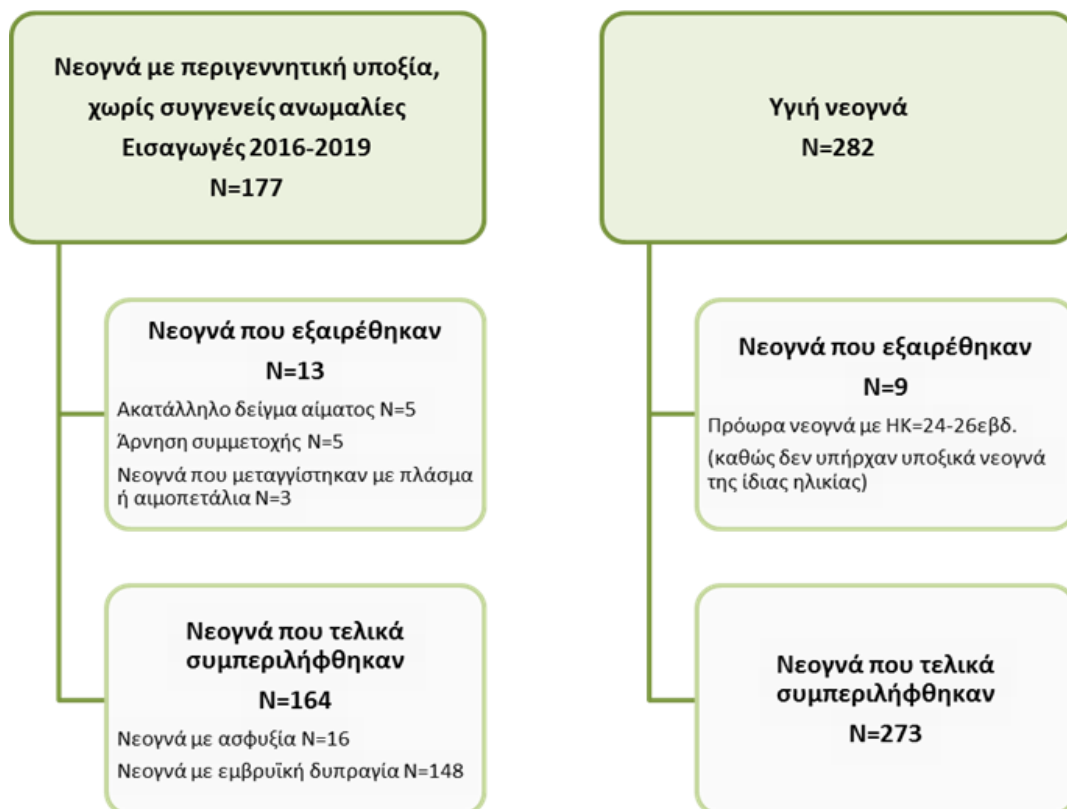
Κριτήρια μετά τη γέννηση

- Ήπια οξέωση με pH ομφαλίου λώρου ή pH την πρώτη ώρα ζωής 7.15-7.25
- Έλλειμμα βάσης > 7mmol/L
- Γαλακτικό οξύ > 4 mmol/L
- Κλινική σημειολογία τις πρώτες 72 ώρες ζωής: ήπια και παροδική αναπνευστική δυσχέρεια, αιματηρό γαστρικό υπόλειμμα, δυσκολία σίτισης, υψίσυχνο κλάμα
- Μέτρια αύξηση στον ορό των τιμών της κρεατινικής κινάσης (CK), της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), της οξαλοξικής τρανσαμινάσης (SGOT), των εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος (NRBCs), του καρδιακού κλάσματος της τροπονίνης I

- Αυξημένη τιμή C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) χωρίς συνοδά σημεία λοίμωξης

Νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες, ύποπτη ή επιβεβαιωμένη σηψαιμία καθώς και εκείνα στα οποία είχε προηγηθεί χορήγηση μετάγγισης με αιμοπετάλια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στοιχεία για την διαδικασία επιλογής του πληθυσμού της μελέτης, παρουσιάζονται συνοπτικά στο παρακάτω διάγραμμα (σχήμα 1).

Σχήμα 1. Στοιχεία για τη διαδικασία επιλογής των νεογνών της μελέτης



Τα νεογνά με υποξία (υποξική ομάδα) χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες, ανάλογα με τα κριτήρια που πληρούσαν: (1) νεογνά με ασφυξία και (2) νεογνά με stress.

Σε όλα τα νεογνά της μελέτης χορηγήθηκε 1 mg βιταμίνης K ενδομυϊκά αμέσως μετά τη γέννηση, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες¹⁴¹ και διενεργήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος εγκεφάλου και κοιλίας εβδομαδιαίως και όποτε υπήρχε υποψία αιμορραγικού ή θρομβωτικού επεισοδίου, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Μονάδας. Επίσης προγραμματίστηκε περιοδική παρακολούθηση (follow-up) μετά την έξοδο τους από το Τμήμα και μέχρι την ηλικία των 2 χρόνων.

3. ΜΕΘΟΔΟΣ

Για όλα τα νεογνά της μελέτης, ελήφθη ιστορικό, καταγράφηκαν τα δημογραφικά τους στοιχεία, τα κλινικά ευρήματα καθώς και αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων που διενεργήθηκαν.

3.1. Ιστορικό

- **Οικογενειακό ιστορικό** (λήψη από τους γονείς)
χρόνια και κληρονομικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών της πήξης όπως αιμορραγική νόσος ή θρομβοφιλία.
- **Μαιευτικό ιστορικό και ιστορικό της παρούσας κύησης** (λήψη από τους γονείς)
Προηγούμενοι τοκετοί, προβλήματα που παρουσιάστηκαν, έκβαση. Για την παρούσα κύηση: σακχαρώδης διαβήτης κύησης, θυρεοειδοπάθεια, προεκλαμψία, συσπάσεις, κάπνισμα, λήψη φαρμάκων.
- **Περιγεννητικό ιστορικό** (λήψη από τον/την μαιευτήρα, τη μαία και τον παιδίατρο ή νεογνολόγο που ήταν παρόντες στον τοκετό)
Είδος τοκετού, είδος χορηγηθείσας αναισθησίας (π.χ. πεθιδίνη), χρόνος ρήξης και χρώση εμβρυϊκών υμένων, δείκτες λοίμωξης της επιτόκου και φάρμακα που της χορηγήθηκαν, εκτιμώμενο Apgar Score, αν υπήρξε ανάγκη αναζωογόνησης του νεογνού και το είδος της.

3.2. Δημογραφικά στοιχεία

- Εθνικότητα
- Φύλο
- Βάρος γέννησης (ΒΓ)
- Ηλικία κύησης (ΗΚ) σε εβδομάδες. Υπολογίστηκε βάσει α) της τελευταίας εμμήνου ρύσης και β) υπερηχογραφικού ελέγχου που διενεργήθηκε κατά την κύηση μεταξύ 8^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας, είτε εκτιμήθηκε κατά τη κλινική

εξέταση του νεογνού την 1^η ημέρα ζωής, με τη χρήση της κλίμακας Ballard¹⁴², σε περίπτωση έλλειψης άλλων πληροφοριών.

3.3. Κλινικές παράμετροι

- τραύματα κατά τον τοκετό, όπως κεφαλαιμάτωμα, κάταγμα κλείδας κ.ά.
- χρώση δέρματος ή ομφαλικού κολοβώματος με μηκώνιο
- επίπεδο εγρήγορσης
- σπασμοί
- αναπνευστική υποστήριξη, χορήγηση οξυγόνου
- αιμορραγία από το γαστρεντερικό
- αιματουρία
- άλλη συνυπάρχουσα παθολογία
 - παραμένουσα πνευμονική υπέρταση
 - σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ)
 - ενδοκράνια αιμορραγία
 - νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK)
- νεογνό μικρό για την ηλικία κύησης(SGA), δηλαδή νεογνό με ΒΓ μικρότερο από αυτό που αντιστοιχεί στην 10^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία του, βάσει των καμπυλών του Fenton¹⁴³
- νεογνό με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR)
- υπολογισμός SNAPPE score κατά την εισαγωγή στη Μονάδα
- χρόνος έναρξης σίτισης και χρόνος επίτευξης πλήρους εντερικής σίτισης
- διάρκεια νοσηλείας

3.4. Εργαστηριακές εξετάσεις

Στα νεογνά της μελέτης, στη γέννηση των οποίων παρευρισκόταν νεογνολόγος, ελήφθη pH ομφαλίου λώρου ενώ σε αντίθετη περίπτωση ελήφθη οξεοβασική ισοροπία κατά την εισαγωγή στη ΜΕΝΝ από αρτηριακό δείγμα αίματος από το νεογνό. Σε όλα τα νεογνά έγινε εργαστηριακός έλεγχος, τις πρώτες 6-12 ώρες ζωής,

στο πλαίσιο του οποίου ελήφθη δείγμα αίματος για καλλιέργεια, γενική αίματος, CRP και βιοχημικές παραμέτρους (σάκχαρο, ασβέστιο ορού, SGOT, CK, LDH και τροπονίνη I). Η αιμοληψία έγινε πριν την έναρξη χορήγησης αντιβιοτικής αγωγής, σε περίπτωση που η τελευταία κρινόταν αναγκαία. Ακτινολογικός έλεγχος έγινε επί κλινικής ένδειξης. Την 2^η ημέρα ζωής έγινε περαιτέρω βιοχημικός έλεγχος για μέτρηση ηλεκτρολυτών, ηπατικών ενζύμων, ουρίας, κρεατινίνης, λευκωματίνης και χολερυθρίνης, ακολουθώντας την συνήθη πρακτική της Μονάδας.

Για τη διενέργεια της γενικής αίματος, χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής Sysmex XE-2100 (Roche, IL, USA), στον οποίο έγινε ο αρχικός προσδιορισμός των παραμέτρων. Στη συνέχεια εξετάστηκε επίχρισμα αίματος μετά από προετοιμασία με χρώση Giemsa, με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, προκειμένου αφ' ενός να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα του αναλυτή όσον αφορά στον αριθμό και τον τύπο των λευκοκυττάρων και στον αριθμό των αιμοπεταλίων, αφ' ετέρου δε να προσδιοριστούν τα εμπύρνα ερυθρά αιμοσφαίρια και οι άωρες μορφές ουδετεροφύλων (μυελοκύτταρα, μεταμυελοκύτταρα, ραβδοκύτταρα) και να υπολογιστεί ο δείκτης άωρων προς ολικά ουδετερόφιλα (I/T ratio).

Οι βιοχημικές παράμετροι μετρήθηκαν σε αναλυτή EXL DIMENSION (SIEMENS, Healthcare Diagnostics, Newark, DE, USA). Η CRP μετρήθηκε με νεφελομετρική μέθοδο ανοσοπροσδιορισμού, ενισχυμένη με σωματίδια (PETIA-Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay Technique).

Το προς εξέταση δείγμα αίματος ήταν αρτηριακό και η αιμοληψία γινόταν με βελόνα φλεβοκέντησης με πτερύγια, την επονομαζόμενη "πεταλούδα", μεγέθους 23 G.

3.5. Τεχνική διενέργειας θρομβοελαστομετρίας

Σε όλα τα νεογνά διενεργήθηκε θρομβοελαστομετρία - EXTEM τεστ (για τον έλεγχο της εξωγενούς οδού της πήξης), την 2^η-3^η ημέρα ζωής. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος και η εκτέλεση του τεστ πραγματοποιήθηκαν μία φορά σε κάθε νεογνό,

από 2 εκπαιδευμένους στη μέθοδο TEM γιατρούς, χρησιμοποιώντας τον ίδιο αναλυτή ROTEM.

Για τις μετρήσεις TEM χρησιμοποιήθηκε η συσκευή περιστρεφόμενης θρομβοελαστομετρίας 4 καναλιών (ROTEM® Whole Blood Haemostasis System Rotation Thromboelastography Tem Innovations GmbH, Munich, Germany).

Η διαδικασία για την εξέταση TEM ήταν η ακόλουθη: αρτηριακό δείγμα αίματος από περιφερική αρτηρία που ελαμβάνετο με τη χρήση βελόνας 23G-0.6mm, ετοποθετείτο με σύστημα κενού σε σωληνάριο που περιέχει αντιπηκτικό (0.109 mol/L κιτρικού τρινάτριου – αναλογία όγκου αίματος/αντιπηκτικού 9:1) και αποθηκεύονταν σε θερμοκρασία δωματίου, μέχρι να γίνει η μέτρηση. Το δείγμα (300 μL αίματος με αντιπηκτικό) επωαζόταν για 2-5 λεπτά σε θερμοκρασία 37 °C και ακολούθως άρχιζε η ανάλυση του στη συσκευή ROTEM® σε χρόνο μικρότερο των 30 λεπτών από την αιμοληψία. Η εξέταση γινόταν ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή με τη χρήση τυποποιημένων αντιδραστηρίων που περιέχουν ιστικό παράγοντα και φωσφολιπίδια σε μεγάλες συγκεντρώσεις (ex-TEM reagent). Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, ο σχηματισμός του θρόμβου προκαλείται από την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης, χρησιμοποιώντας 20 μL διαλύματος χλωριούχου ασβεστίου 0.2M (αντιδραστήριο star-TEM) και 20 μL ιστικού παράγοντα (αντιδραστήριο ex-TEM). Αφού αναμειχθούν τα 2 αντιδραστήρια μέσα σε μία πλαστική κυβέτα, προστίθενται τα 300 μL του αίματος που συλλέχτηκε, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, και η εξέταση “τρέχει” για 60 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λύση του θρόμβου στα 30 λεπτά.

Η εξέταση ex-TEM ολοκληρωνόταν εντός 2 ωρών συνολικά από τη συλλογή του δείγματος αίματος. Να σημειωθεί ότι πριν την έναρξη της εξέτασης, γινόταν έλεγχος όλων των δειγμάτων αίματος και σε περίπτωση ύπαρξης μικροθρόμβων, τα δείγματα απορρίπτονταν.¹³²

Μετρήθηκαν οι εξής μεταβλητές EXTEM: ο χρόνος πήξης (CT, sec), ο χρόνος δημιουργίας του θρόμβου (CFT, sec), η μέγιστη σταθερότητα του θρόμβου (MCF, mm), το μέγεθος/πλάτος του θρόμβου στα 10, 20, 30 λεπτά (A10, A20, A30, min), η

γωνία άλφα (α angle, $^{\circ}$) και ο δείκτης λύσης του θρόμβου στα 45 και 60 λεπτά (LI45, LI60, %).

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η περιγραφική ανάλυση περιλαμβάνει βασικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές μετρήσεις για τον πληθυσμό της μελέτης, οι οποίες παρουσιάζονται ως απόλυτες και εκατοστιαίες αναλογίες (%), μέσες τιμές (\pm SD), ή διάμεσες τιμές και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) όπου κρίνεται αναγκαίο. Για τον έλεγχο κανονικότητας της κατανομής του δείγματος χρησιμοποιήθηκε το “Shapiro-Wilk test”. Για τη σύγκριση των 2 ομάδων (δηλαδή μεταξύ υποξικών και υγιών νεογνών), έγινε μη παραμετρικός έλεγχος με το “two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test”, ενώ η σύγκριση περισσότερων των 2 ομάδων (δηλαδή μεταξύ ασφυκτικών νεογνών, νεογνών με stress και υγιών νεογνών) πραγματοποιήθηκε με το μη παραμετρικό “Kruskal Wallis test”. Όλες οι μεταβλητές EXTEM συγκρίθηκαν αρχικά μεταξύ των 3 ομάδων (δηλαδή μεταξύ των 2 υποομάδων των υποξικών νεογνών και της ομάδας των υγιών νεογνών) συνολικά και στην περίπτωση ανεύρεσης σημαντικών διαφορών, ακολουθούσε ανάλυση μεταξύ των υποομάδων.

Για τη σύγκριση των μεταβλητών EXTEM μεταξύ υποξικών και υγιών νεογνών, έγινε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης αφού προηγήθηκε έλεγχος για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, βάρος γέννησης, προωρότητα). Επιπλέον, ελέγχθηκε η συσχέτιση των παραμέτρων EXTEM με τα κλινικά χαρακτηριστικά ή τα λοιπά εργαστηριακά ευρήματα μεταξύ των νεογνών της κάθε ομάδας, χρησιμοποιώντας το “Spearman’s rank correlation coefficient” και το αντίστοιχο επίπεδο σημαντικότητας (p-value). Η συσχέτιση θεωρήθηκε ως πολύ αδύναμη (συντελεστής συσχέτισης Spearman, rho, < 0.20), αδύναμη (rho μεταξύ 0.21 και 0.40), μέτρια (rho μεταξύ 0.41 και 0.60), δυνατή (rho μεταξύ 0.61 και 0.80) και πολύ δυνατή (rho > 0.80). Έγινε αμφίπλευρος έλεγχος σημαντικότητας και καθορίστηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p-value < 0.05. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Stata (Stata Corp., College Station, TX, USA).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 164 νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία (υποξική ομάδα), από τα 177 νεογνά με περιγεννητική υποξία που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα μας κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν με 273 υγιή νεογνά (ομάδα μαρτύρων) από τα 282 που αρχικά είχαν συμπεριληφθεί σε αυτή την ομάδα (**σχήμα 1**). Στην ομάδα των υποξικών νεογνών, 16 νεογνά πληρούσαν τα κριτήρια της περιγεννητικής ασφυξίας και 148 νεογνά πληρούσαν τα κριτήρια της εμβρυϊκής δυσπραγίας - stress. Τα γενικά χαρακτηριστικά και των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον **πίνακα 1**. Τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι βασικές εργαστηριακές παράμετροι των νεογνών της υποξικής ομάδας παρουσιάζονται στον **πίνακα 2** και **πίνακα 3** αντίστοιχα.

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης

	Υποξικά νεογνά N=164	Υγιή νεογνά N=273	P-value
Πρώωρα			
N (%)	53 (32.3)	75 (27.5)	
HK (εβδομ) (±SD)	33.62 (±2.22)	33.7 (±2.29)	0.84
BΓ (γρ) (±SD)	2028 (±500)	2123 (±503)	0.28
Τελειόμηνα			
N (%)	111 (67.7)	198 (72.5)	
HK (εβδομ) (±SD)	38.75 (±1.26)	38.65 (±0.97)	0.44
BΓ (γρ) (±SD)	3233 (±539)	3210 (±440)	0.99
Θήλαα (%)	64 (39.1)	146 (53.4)	0.003
BΓ (γρ)	2925 (2265-3375)	3000 (2550-3400)	0.33
Είδος τοκετού- Καισαρική τομή (%)	96 (58.6)	144 (52.7)	0.02

Συντομογραφίες: HK, ηλικία κύησης - BΓ, βάρος γέννησης

*Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως εκατοστιαίες αναλογίες, μέσες τιμές (±SD), διάμεσες τιμές και ενδοτεταρτημοριακό εύρος σε παρένθεση. Στατιστικά κριτήρια: t-test, 2-sample Mann-Whitney test.

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά των υποξικών νεογνών (N=164)*

Μεταβλητές	Τιμή
Πολύδυμη κύηση	6 (3.6%)
Εγκεφαλική αιμορραγία	41 (25.0%)
Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης	17 (10.3%)
Επιπλεγμένο ιστορικό μητέρας	80 (48.7%)
Νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης	24 (14.6%)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	9 (5.4%)
Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη	4 (2.4%)
Σπασμοί	12 (7.3%)
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα	1(0.6%)
SNAPPE score	2 (0–6)
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	12 (8–21)
APGAR score (1 ^ο λεπτό)	7 (5–8)
APGAR score (5 ^ο λεπτό)	8 (8–10)
Χρόνος επίτευξης πλήρους εντερικής σίτισης (ημέρες ζωής)	6 (3–9)

* Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως εκατοστιαίες αναλογίες ή διάμεσες τιμές και ενδοτεταρτημοριακό εύρος σε παρένθεση.

Πίνακας 3. Εργαστηριακές παράμετροι των υποξικών νεογνών (N=164)*

Μεταβλητή	Τιμή
CPK (IU/L)	687 (401-1502)
LDH (IU/L)	842 (575-1241)
Troponin I (ng/ml)	0.05 (0.04-0.15)
NRBC (%)	1.75 (0.6-5.4)
PLTs count (10 ³)	247 (188-294)
CRP (mg/L)	4.9 (1.95-17.2)
AST (mg/dl)	73 (53-111)
ALT (mg/dl)	18 (13-27)
Total bilirubin (mg/dl)	5.95 (4.8-7.8)
Direct bilirubin (mg/dl)	0.2 (0.2-0.3)
BUN (mg/dl)	21.5 (19-37)
Creatinine (mg/dl)	0.7 (0.5-0.9)
Base excess (mmol/L)	5.85 (4.2-8.4)
Lactate (mmol/L)	3.3 (2.2-4.0)
Umbilical cord blood pH	7.22 (7.13-7.31)

*Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές και ενδοτεταρτημοριακό εύρος σε παρένθεση.

Οι διάμεσες τιμές και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για όλες τις παραμέτρους EXTEM στα νεογνά με υποξία και στα υγιή νεογνά, παρουσιάζονται στον **πίνακα 4**. Από την σύγκριση των τιμών μεταξύ των ομάδων προέκυψε ότι στα υποξικά νεογνά οι τιμές CT και CFT ήταν σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες στους μάρτυρες ($p < 0.001$), ενώ οι τιμές A10, A20, A30, α angle, MCF και LI60 ήταν σημαντικά χαμηλότερες ($p < 0.001$). Μόνο το LI45 δεν βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ των νεογνών των δύο ομάδων ($p = 0.31$).

Πίνακας 4. Σύγκριση των μεταβλητών EXTEM μεταξύ υποξικών (N=164) και υγιών νεογνών (N=273)*

	Υποξικά νεογνά	Υγιή νεογνά	P-value
CT (sec)	51 (40–62)	42 (37–51)	<0.001
CFT (sec)	89.5 (66.0–123.0)	69 (54–87)	<0.001
A10 (mm)	53 (45–58)	58 (53–63)	<0.001
MCF (mm)	59 (52–65)	66 (60–71)	<0.001
alpha angle(°)	74 (68–78)	78 (74–81)	<0.001
LI60 (%)	95.0 (93.0–97.5)	97 (94–99)	<0.001

*Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές και ενδοτεταρτημοριακό εύρος σε παρένθεση.

Στατιστικό κριτήριο: 2-sample Mann-Whitney test.

Επίσης έγινε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για όλες τις παραμέτρους EXTEM (εξαρτημένες μεταβλητές) με το φύλο, το βάρος γέννησης, την προωρότητα και την υποξία (ανεξάρτητες μεταβλητές). Τα αποτελέσματα έδειξαν (μετά από διόρθωση για το φύλο, το βάρος και την προωρότητα) ότι η υποξία συνδέεται σημαντικά με τις μεταβολές όλων των παραμέτρων EXTEM εκτός του LI45, η δε προωρότητα επηρεάζει σημαντικά την ινωδόλυση (μικρότερες τιμές LI45 και LI60). **Πίνακας 5.**

Πίνακας 5. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τις παραμέτρους EXTEM ως εξαρτημένες μεταβλητές, με την υποξία (σταθμισμένη για φύλο, ΒΓ, προωρότητα) και τη προωρότητα (σταθμισμένη για φύλο, ΒΓ, υποξία) ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

	Υποξία			Προωρότητα		
	Coefficient	95% CI	P value	Coefficient	95% CI	P value
CT (sec)	87.47	(10.15, 164.78)	0.027	-21.17	(-143.03, 100.68)	0.73
CFT (sec)	101.34	(13.15, 189.54)	0.024	35.65	(-103.29, 174.59)	0.61
A10 (mm)	-6.27	(-8.17, -4.37)	< 0.001	-0.96	(-3.95, 2.02)	0.52
A20 (mm)	-6.43	(-8.31, -4.55)	< 0.001	-1.45	(-4.39, 1.49)	0.33
A30 (mm)	-6.10	(-8.43, -3.78)	< 0.001	-2.30	(-5.91, 1.31)	0.21
MCF (mm)	-5.93	(-8.09, -3.76)	< 0.001	-3.08	(-6.49, 0.33)	0.07
alpha (°)	-4.65	(-6.15, -3.16)	< 0.001	-1.55	(-3.90, 0.79)	0.19
LI45 (%)	-0.54	(-1.18, 0.09)	0.09	-1.21	(-2.23, -0.19)	0.020
LI60 (%)	-2.38	(-3.54, -1.23)	< 0.001	-1.83	(-3.63, -0.02)	0.047

Λόγω της μεγάλης αναλογίας των νεογνών με stress στον πληθυσμό της μελέτης, τα υποξικά νεογνά χωρίστηκαν περαιτέρω σε 2 υποομάδες: νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και νεογνά με stress. Οι παράμετροι EXTEM συγκρίθηκαν μεταξύ της κάθε υποομάδας και των μαρτύρων και μεταξύ των 2 υποομάδων. Στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία παρατηρήθηκαν παρατεταμένα CT, CFT και μικρότερες τιμές A10, A20, A30, α angle και MCF σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό, όταν συγκρίθηκαν με τα υγιή νεογνά, ($p < 0.001$ για όλες τις παραμέτρους EXTEM). Στα

νεογνά με εμβρυϊκή δυσπραγία - stress παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικά παρατεταμένα CT, CFT και μικρότερες τιμές A10, A20, A30, α angle, MCF και LI60, όταν συγκρίθηκαν με τα υγιή νεογνά [$p < 0.001$ για όλες τις παραμέτρους εκτός από το LI60 ($p = 0.03$)], ενώ το LI45 βρέθηκε παρόμοιο και στα υγιή και στα νεογνά με stress ($p = 0.165$). Τέλος όλες οι παράμετροι EXTEM (με εξαίρεση το MCF) ανέδειξαν πιο έντονο υποπηκτικό προφίλ στα νεογνά με ασφυξία σε σχέση με τα νεογνά με stress. Οι διάμεσες τιμές και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για όλες τις παραμέτρους EXTEM στις δύο υποομάδες και στους μάρτυρες, παρουσιάζονται στον **πίνακα 6**.

Πίνακας 6. Σύγκριση των μεταβλητών EXTEM μεταξύ των νεογνών με περιγεννητική ασφυξία, των νεογνών με stress και των υγιών νεογνών.*

	Neonates with perinatal asphyxia (PAG)(n=16)	Neonates with fetal distress (FDG) (n=148)	Healthy neonates (CG) (n=273)	Overall comparison	P-value		
					CG vs PAG	CG vs FDG	FDG vs PAG
CT (sec)	75 (48.5–97)	45 (38–55)	42 (37–51)	<0.001	<0.001	<0.001	0.005
CFT (sec)	149.5 (98–205.5)	74 (58–102)	69 (54–87)	<0.001	<0.001	<0.001	0.003
A10 (mm)	43 (29.5–53.25)	56 (50–62)	58 (53–63)	<0.001	<0.001	<0.001	0.004
MCF (mm)	54 (38–62)	63 (57–70)	66 (60–71)	<0.001	<0.001	<0.001	0.062
alpha (°)	68.5 (56.5–74.75)	76 (71–80)	78 (74–81)	<0.001	<0.001	<0.001	0.028
LI60 (%)	98 (94.5–99)	96 (94–99)	97 (94–99)	0.0001	0.532	0.030	0.032

*Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές και ενδοτεταρτημοριακό εύρος σε παρένθεση.

Στατιστικό κριτήριο: 2-sample Mann-Whitney test..

Συσχέτιση των παραμέτρων EXTEM με κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές.

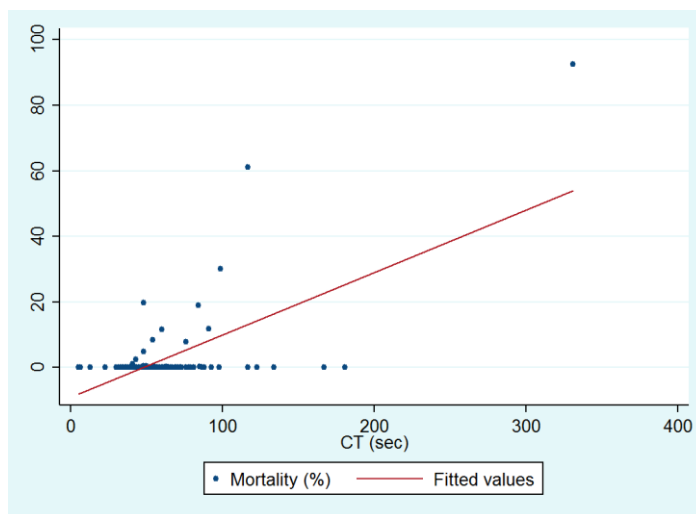
Σημειώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων EXTEM και της βαρύτητας της υποξίας. Το SNAPPE score συσχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με όλες τις παραμέτρους εκτός από το LI45 και LI60. Η συσχέτιση του SNAPPE score με το CT ($\rho=0.27$, $p<0.001$) παρουσιάζεται στο διάγραμμα διασποράς (**σχήμα 2**). Σημαντικά θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της θνησιμότητας και των παραμέτρων CT και CFT, ενώ αντίθετα η συσχέτιση μεταξύ θνησιμότητας και A10, A20, A30, MCF και α angle ήταν σημαντικά αρνητική. Στο **σχήμα 3** παρουσιάζεται η θετική συσχέτιση της θνησιμότητας με το CT ($\rho=0.22$, $p=0.003$).

Από τη στατιστική ανάλυση που έγινε, βρέθηκε επίσης ότι στα υποξικά νεογνά ο αριθμός των αιμοπεταλίων είχε αρνητική συσχέτιση με τα CT, CFT, LI45, και LI60 σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο (p -values: <0.001 , <0.001 , 0.004 και 0.027 αντίστοιχα) ενώ αντίθετα είχε θετική συσχέτιση με τις λοιπές παραμέτρους EXTEM, όπως A10, A20, A30, MCF and α angle ($p<0.001$). Τέλος, ο αριθμός των εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και τα επίπεδα της SGOT και της Cr ορού, που όπως έχει αναφερθεί αποτελούν δείκτες της βαρύτητας της υποξίας, φάνηκε ότι συσχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο με τις παραμέτρους CT, CFT, MCF, και α angle. Η συσχέτιση των παραμέτρων EXTEM με τις κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές, παρουσιάζεται στον **πίνακα 7**.



Σχήμα 2.

Διάγραμμα διασποράς για το SNAPPE score και την παράμετρο CT (EXTEM) στα υποξικά νεογνά.
(rho=0.27, p<0.001)



Σχήμα 3.

Διάγραμμα διασποράς για τη θνησιμότητα και την παράμετρο CT (EXTEM) στα υποξικά νεογνά.
(rho=0.22, p=0.003)

Πίνακας 7. Συσχέτιση των μεταβλητών EXTEM με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους στα υποξικά νεογνά.^a

		CT	A10	A20	A30	CFT	MCF	alpha	LI45	LI60
Βαρύτητα της υποξίας	rho	,282**	-,305**	-,323**	-,320**	,303**	-,286**	-,286**	-0,045	-,175**
	p value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,365	0,001
Έλλειμμα βάσης (mmol/L)	rho	0,034	-0,059	-0,091	-,168*	0,050	-0,157	-0,041	,206*	,259**
	p value	0,679	0,468	0,267	0,042	0,545	0,053	0,616	0,015	0,003
CK (IU/L)	rho	0,121	-0,136	-0,139	-0,077	0,090	-0,117	-0,083	0,160	0,166
	p value	0,132	0,093	0,089	0,354	0,267	0,146	0,309	0,058	0,062
LDH (IU/L)	rho	,265**	-0,161	-0,154	-0,117	,231*	-0,088	-0,174	,300**	,264**
	p value	0,004	0,087	0,104	0,225	0,013	0,347	0,064	0,002	0,010
Troponin (ng/ml)	rho	0,138	-,206*	-,198*	-,172*	,180*	-0,103	-0,101	0,152	0,089
	p value	0,089	0,011	0,015	0,039	0,026	0,205	0,215	0,075	0,322
NRBC (%)	rho	,268**	-,331**	-,319**	-,352**	,416**	-,264**	-,332**	,247**	0,158
	p value	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,005	0,091
PLTs count (10 ³)	rho	-,287**	,466**	,435**	,499**	-,478**	,382**	,361**	-,234**	-,191*
	p value	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004	0,028
CRP (mg/L)	rho	0,081	0,064	0,109	0,059	-0,031	0,054	0,021	0,084	0,098
	p value	0,303	0,421	0,174	0,470	0,691	0,492	0,795	0,312	0,261
SGOT (IU/L)	rho	,303**	-,220**	-,236**	-,245**	,259**	-,196*	-,237**	0,139	0,116
	p value	0,000	0,005	0,003	0,002	0,001	0,012	0,003	0,094	0,186
Cr (mg/dL)	rho	,202**	-,195*	-,228**	-,182*	,183*	-,162*	-,164*	0,082	,201*
	p value	0,010	0,013	0,004	0,025	0,020	0,040	0,038	0,327	0,021
Albumin (g/dL)	rho	-,212**	0,140	0,153	0,148	-,171*	0,137	0,140	-0,132	-0,029
	p value	0,009	0,091	0,067	0,080	0,037	0,096	0,091	0,127	0,747
SNAPPE score	rho	,275**	-,158*	-,170*	-,228**	,206**	-,242**	-,200*	0,113	0,153
	p value	0,000	0,045	0,033	0,005	0,009	0,002	0,011	0,175	0,080
Θνησιμότης (%)	rho	,229**	-,202**	-,202*	-,209**	,216**	-,170*	-,184*	0,116	0,103
	p value	0,003	0,010	0,011	0,010	0,006	0,030	0,019	0,162	0,239

^a Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως συντελεστές συσχέτισης (rho) και αντίστοιχες p values. Στατιστικό κριτήριο: Spearman's correlation test.

** , Επίπεδο σημαντικότητας 0.01. * , Επίπεδο σημαντικότητας 0.05.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήσαμε το αιμοστατικό προφίλ των νεογνών με περιγεννητική υποξία-ασφυξία και το συγκρίναμε με εκείνο των υγιών νεογνών, χρησιμοποιώντας μία ιξωδοελαστική μέθοδο που διενεργείται σε ολικό αίμα, τη θρομβοελαστομετρία (TEM). Τα αποτελέσματά μας ανέδειξαν υποπηκτικό προφίλ (βασιζόμενο σε όλες σχεδόν τις παραμέτρους EXTEM) στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία ή εμβρυϊκή δυσπραγία, δίνοντας ίσως στη θρομβοελαστομετρία το εισιτήριο ένταξης της στο οπλοστάσιο των διαγνωστικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, πρόληψη παρέμβαση και πρόγνωση αυτών των κλινικών καταστάσεων.

Το σύστημα της αιμόστασης είναι μερικώς ανεπτυγμένο στα νεογνά, τα οποία γεννιούνται με ένα σύμφυτο αιμοστατικό έλλειμμα, σχετιζόμενο άμεσα με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και το βαθμό ωρίμανσης της ηπατικής λειτουργίας. Οι παράγοντες (πρωτεΐνες) πήξης δεν διέρχονται τον πλακουντιακό φραγμό, συντίθενται από το έμβρυο. Έτσι, κατά τη γέννηση, τα επίπεδα των παραγόντων επαφής (XII, XI και υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο) καθώς και των παραγόντων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K, είναι μειωμένα στο 50% περίπου των αντίστοιχων τιμών των ενηλίκων, μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Παράλληλα, η δημιουργία της θρομβίνης είναι μειωμένη στο 30-50% σε σχέση με τους ενήλικες.^{78,79,144} Στα υγιή νεογνά φαίνεται ότι το αιμοστατικό σύστημα παρά την ανωριμότητα του, είναι λειτουργικά ενεργό και επαρκές. Όμως η υπάρχουσα λεπτή ισορροπία του διαταράσσεται στα πάσχοντα νεογνά, όπως αυτά με περιγεννητική υποξία, με τη διαταραχή αυτή να προδιαθέτει σε αιμορραγική διάθεση ή/και θρομβωτική τάση.^{60,105}

Η ΔΕΠ είναι η πλέον συχνή και σοβαρή επίκτητη διαταραχή της αιμόστασης στα πάσχοντα νεογνά. Εκδηλώνεται δευτεροπαθώς, ως επιπλοκή ποικίλων παθολογικών καταστάσεων στα νεογνά, όπως είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η ηπατική δυσλειτουργία, η σηψαιμία και συχνά η

περιγεννητική ασφυξία.^{98,108} Η ΔΕΠ και το σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας που συνυπάρχει στα υποξικά νεογνά, επιβαρύνουν τη φυσική πορεία της νόσου και χειροτερεύουν την πρόγνωση αυτών των νεογνών. Γι' αυτό το λόγο, η πρώιμη ταυτοποίηση των διαταραχών της πήξης αποτελεί μεγάλη πρόκληση για την αντιμετώπιση των νεογνών με περιγεννητική υποξία, καθώς η καθυστέρηση χορήγησης της κατάλληλης θεραπείας ίσως έχει δυσμενή επακόλουθα. Οι διαταραχές της αιμόστασης μαζί με άλλες συνυπάρχουσες στα υποξικά νεογνά, αποτελούν ένα σοβαρό θέμα που πρέπει να αντιμετωπίσουν οι νεογνολόγοι στην κλινική πράξη, διαγνωστικά και θεραπευτικά. Πρέπει να σημειωθεί ότι και η θεραπευτική υποθερμία, θεραπεία που ενδείκνυται στα νεογνά με ασφυξία, πιθανόν να επιδεινώσει τις ήδη υπάρχουσες διαταραχές της πήξης, μεταβάλλοντας την δραστικότητα των ενζύμων της πήξης και να προκαλέσει σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή αιμορραγικά συμβάματα.^{60,112,145} Αντίθετα, η Shankaran και συν.¹⁴⁶, σε μελέτη 239 ασφυκτικών νεογνών, δεν παρατήρησε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών εκδηλώσεων μεταξύ των νεογνών που αντιμετωπίστηκαν με υποθερμία και των μαρτύρων. Σε κάθε περίπτωση, η πρόληψη, ει δυνατόν, ή/και η άμεση αντιμετώπιση των αιμοστατικών διαταραχών, είναι υψίστης σημασίας.

Η κατανόηση του μηχανισμού της πήξης είναι προϋπόθεση για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαταραχών της αιμόστασης. Οι κλασικές δοκιμασίες πήξης (PT, APTT, INR), δεν παρέχουν κανενός είδους πληροφορία για τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και την ινωδόλυση, ενώ παρουσιάζουν περιορισμούς στην εκτίμηση της ποιότητας και της σταθερότητας του θρόμβου, στη πρόληψη της αιμορραγίας και την καθοδήγηση της μεταγγισιοθεραπείας στα πάσχοντα νεογνά.^{88,118,125,147} Η TEM έχει τη δυνατότητα να μετρήσει και να ποσοτικοποιήσει τη διαδικασία της πήξης στο σύνολο της, από τον σχηματισμό του ινώδους μέχρι τη συστολή του θρόμβου και την ινωδόλυση. Η εξέταση διενεργείται “δίπλα” στο νεογνό και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα σε ελάχιστο χρονικό διάστημα. Αυτά τα πλεονεκτήματα της TEM αποκτούν ιδιαίτερη σημασία, όταν η εξέταση αφορά σε νεογνό που βρίσκεται σε κρίσιμη κατάσταση, επιπλέον δε την καθιστούν ένα πολλά

υποσχόμενο εργαλείο για τη γρήγορη εκτίμηση του αιμοστατικού status στο νεογνικό πληθυσμό.¹⁴⁰

Στη παρούσα μελέτη, από τη σύγκριση που έγινε μεταξύ υποξικών και υγιών νεογνών, προέκυψε υποπηκτικό προφίλ στα νεογνά με υποξία. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα της Rakvasa¹⁴⁸ η οποία μέτρησε χρόνο προθρομβίνης, αριθμό αιμοπεταλίων και ινωδογόνο σε νεογνά με μέτρια/βαριά υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτά τα νεογνά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επιπλέον, ο Suzuki και συν.¹⁰⁸ κατέγραψε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα θρομβίνης-αντιθρομβίνης, προϊόντων αποδόμησης ινώδους, ινωδογόνου και μονομερών ινώδους στο αίμα ομφάλιου λώρου ασφυκτικών νεογνών σε σχέση με υγιή νεογνά, αλλά και η El Beshlawy και συν¹¹⁰, αναφέρει σημαντική μείωση των επιπέδων αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S στα ασφυκτικά νεογνά. Και οι δύο κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι αυξημένη η επίπτωση της ΔΕΠ σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Τα αποτελέσματα μας αποκάλυψαν πιο έντονο υποπηκτικό προφίλ στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε υποπηκτικό προφίλ και στα νεογνά με stress, τα οποία δεν πληρούν τα κριτήρια της περιγεννητικής ασφυξίας, σε σχέση με τα υγιή νεογνά και μάλιστα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, όμως οι διαφορές ήταν μικρές σε απόλυτες τιμές. Αυτά τα νεογνά συνιστούν μία ξεχωριστή ομάδα, παρουσιάζουν μη ειδικά σημεία και συμπτώματα που συχνά υποεκτιμώνται και μπορεί να παραπλανήσουν τους επαγγελματίες υγείας, καθώς είναι πιθανόν να θεωρηθούν πάσχοντα από σηψαιμία με αποτέλεσμα την καθυστέρηση έναρξης κατάλληλης θεραπείας αλλά και την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών.

Σε αντίθεση με το υποπηκτικό προφίλ που αναδείχτηκε από την παρούσα μελέτη στα νεογνά με stress, στα νεογνά με υποψία σήψης η χρήση της TEM έδειξε

θρομβωτική διάθεση, σε πρόσφατη μελέτη της Σώκου και συν.¹³⁹ Ως εκ τούτου, οι μετρήσεις των παραμέτρων TEM ίσως θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων και να καθοδηγήσουν στοχευμένες θεραπείες. Από όσο γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που μελέτησε το αιμοστατικό προφίλ των νεογνών με μέτρια υποξία/stress.

Οι διαταραχές της πήξης στα νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, καθώς οι μεταβολές της παροχής αίματος και οξυγόνου στους ιστούς επηρεάζουν το ήπαρ, τους νεφρούς και το μυελό των οστών. Το ήπαρ, είναι το κύριο όργανο σύνθεσης των περισσότερων πρωτεϊνών πήξης και γι' αυτό η ικανότητα σύνθεσης αυτών των πρωτεϊνών αντικατοπτρίζει την λειτουργικότητα του. Η περιγεννητική υποξία προκαλεί βλάβη στα ηπατοκύτταρα - στους ενήλικες αντίστοιχης αιτιολογίας βλάβη προκαλεί την ονομαζόμενη ισχαιμική ηπατίτιδα^{149,150}, - που εκδηλώνεται με παράταση του PT - αύξηση του INR, αιφνίδια, πρώιμη και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (SGOT, SGPT, ALP, LDH) και μείωση των επιπέδων λευκωματίνης στον ορό.^{36,151} Η σημαντική συσχέτιση των παραμέτρων TEM με τις μεταβλητές SGOT, LDH and ALB που σημειώθηκε στη μελέτη μας, υποδηλώνει ηπατική δυσλειτουργία οφειλόμενη στην υποξία και την πιθανή επίδραση της στο σύστημα πήξης, όπως άλλωστε έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες.

Η περιγεννητική υποξία αποτελεί σοβαρή αιτία οξείας νεφρικής βλάβης (παλαιότερα γνωστή ως οξεία νεφρική ανεπάρκεια) και παροδικής νεφρικής ανεπάρκειας τις πρώτες ημέρες ζωής. Στα νεογνά, οι νεφροί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη στέρση οξυγόνου κι αυτό οφείλεται στον χαμηλό ρυθμό πειραματικής διήθησης, στην αυξημένη αντίσταση των νεφρικών αγγείων, στην έντονη δραστικότητα της ρενίνης του πλάσματος και στη μειωμένη επαναρρόφηση νατρίου στα εγγύς σωληνάκια. Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι μεταξύ των νεογνών με περιγεννητική υποξία είναι υψηλό το ποσοστό εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (7-72%)^{45,47}, η οποία ορίζεται από την οξεία και αναστρέψιμη

αύξηση των επιπέδων Cr ορού που μπορεί να συνοδεύεται από ταυτόχρονη μείωση της διούρησης. Μελέτες σε ενήλικες με νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν ευαισθησία στις διαταραχές της πήξης, η οποία οφείλεται στις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις των ουραιμικών τοξινών και των μεταβολών των αγγειακών τοιχωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του ενδοθηλίου, με τα ένζυμα της πήξης και τα αιμοπετάλια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μειώνεται λόγω της διαταραχής των α-κοκκίων, που παρουσιάζουν αυξημένο λόγο ATP/ADP, μειωμένη περιεκτικότητα σε σεροτονίνη και μη φυσιολογική κινητοποίηση ασβεστίου ως απόκριση στα ερεθίσματα.^{152,153} Δεν είναι σαφές αν παρόμοιοι μηχανισμοί επηρεάζουν το σύστημα πήξης στα νεογνά με οξεία νεφρική βλάβη. Όμως, η συσχέτιση της Cr με τις παραμέτρους TEM στα υποξικά νεογνά της μελέτης μας, ίσως αποτελεί μία ένδειξη ότι η νεφρική βλάβη που παρουσιάζουν λόγω της υποξίας, συμμετέχει στις διαταραχές της αιμόστασης που παρατηρήθηκαν. Δεν υπάρχουν άλλες μελέτες που να αναφέρονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του συστήματος πήξης και της οξείας νεφρικής βλάβης στα νεογνά.

Μέτρια θρομβοπενία είναι ένα αρκετά συχνό εύρημα στα νεογνά με περιγεννητική υποξία. Θα μπορούσε να θεωρηθεί αυθεντική κλινική οντότητα, όμως μάλλον είναι το αποτέλεσμα της κατανάλωσης των αιμοπεταλίων λόγω της συνυπάρχουσας ΔΕΠ.¹⁰⁴ Ωστόσο, η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων είναι μείζων αιτιολογικός παράγοντας των διαταραχών της αιμόστασης σε αυτά τα νεογνά και αυτό προκύπτει από την αυξημένη συγκέντρωση θρομβοξάνης και θρομβοποιητίνης που απελευθερώνονται μετά το υποξικό συμβάν και κατά τη διάρκεια της επαναοξυγόνωσης των νεογνών.¹⁰⁵ Η στενή αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ένζυμα του καταρράκτη της πήξης επιβεβαιώθηκε από τη συσχέτιση των παραμέτρων TEM με τον αριθμό αιμοπεταλίων, η οποία βρέθηκε στα υποξικά νεογνά της μελέτης μας. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε θρομβοπενία στα νεογνά της μελέτης, πιθανόν επειδή μόλις το 2,4% αυτών παρουσίασαν ΔΕΠ.

Η επίδραση της υποξίας στο μυελό των οστών και σε άλλα εμβρυϊκά αιμοποιητικά όργανα προκύπτει από την ασυνήθιστα υψηλή συγκέντρωση NRBCs στη κυκλοφορία των νεογνών με υποξία.⁶⁸ Άλλωστε ο αριθμός των NRBCs έχει θεωρηθεί βιοδείκτης στην εμβρυϊκή υποξία.⁷⁰ Η σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των NRBCs και των περισσότερων παραμέτρων TEM στον πληθυσμό της μελέτης, ενδυναμώνει την κλινική χρησιμότητα της TEM στην ανίχνευση της περιγεννητικής υποξίας.

Αρκετές μελέτες¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ έχουν δείξει ότι η CRP και τα επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται με τη βαρύτητα της περιγεννητικής υποξίας, ως βιοχημικές παράμετροι που αντικατοπτρίζουν την απάντηση του ήπατος σε κατάσταση συναγερμού/σωματικού stress ενώ δεν συνυπάρχει αποδεδειγμένη σηψαιμία ή μυοκαρδιακή βλάβη αντίστοιχα. Όμως στη μελέτη μας, σε αντίθεση με τις προσδοκίες μας, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση αυτών των βιοδεικτών με τις παραμέτρους TEM. Αυτό θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των νεογνών της μελέτης είχε ήπια υποξία/εμβρυϊκή δυσπραγία και όχι περιγεννητική ασφυξία.

Τέλος, είναι αξιοσημείωτη η συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ του βαθμού υποπηκτικότητας, όπως αυτή εκφράστηκε με τις μεταβολές των παραμέτρων TEM, και του SNAPPE score, το οποίο έχει καθιερωθεί ως ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας και της νοσηρότητας των πασχόντων νεογνών, όπως των νεογνών με περιγεννητική υποξία.

Υπάρχουν βέβαια περιορισμοί στη παρούσα μελέτη. Το μέγεθος του δείγματος δεν υπολογίστηκε, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από άλλες μελέτες για τις παραμέτρους TEM σε υποξικά νεογνά. Επειδή υφίστανται περιορισμοί στον επιτρεπόμενο όγκο αίματος που μπορεί να ληφθεί από τα νεογνά, η εξέταση EXTEM ήταν η μόνη εξέταση που διενεργήθηκε για τον έλεγχο της πήξης στα νεογνά της μελέτης και δεν υπήρχε η δυνατότητα να συσχετιστεί με τις κλασσικές δοκιμασίες

πήξης. Επιπλέον ο αριθμός των νεογνών με περιγεννητική ασφυξία σε σχέση με το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, ήταν περιορισμένος - παραμένει πάντως μεγαλύτερος από τη διεθνώς εκτιμώμενη επίπτωση της περιγεννητικής ασφυξίας στο νεογνικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα μας, βασιζόμενα στην ανάλυση των παραμέτρων EXTEM, δεν παρείχαν λεπτομερείς πληροφορίες για το ρόλο του ινωδογόνου και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ούτε υπήρξε ευαίσθητη ανάλυση της ινωδόλυσης. Τέλος, τα ευρήματά μας θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, ιδιαίτερα επειδή πραγματοποιήθηκε μεγάλος αριθμός στατιστικών δοκιμών (εμπεριέχουν ίσως τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων), όμως οι περισσότερες τιμές p-value ήταν τόσο χαμηλές ώστε παραμένουν σημαντικές, ακόμα και αν είχε εφαρμοστεί η διόρθωση Bonferroni.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη μας προέκυψε ότι τα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία αλλά και εκείνα με ήπια υποξία ή εμβρυϊκή δυσπραγία παρουσιάζουν διαταραχές της αιμόστασης και πιο συγκεκριμένα υποπηκτικότητα, σε σχέση με τα υγιή νεογνά.

Η TEM είναι μία αξιόπιστη και πολλά υποσχόμενη μέθοδος εκτίμησης του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης στα νεογνά με υποξία. Οι μεταβλητές TEM EXTEM θα μπορούσαν να αποτελέσουν βιοδείκτες για την αξιολόγηση των υποξικών νεογνών και ταυτόχρονα να χρησιμεύσουν ως προγνωστικό εργαλείο της κλινικής έκβασης και της βαρύτητας της νόσου.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που πραγματεύεται την εκτίμηση της αιμόστασης στα νεογνά με υποξία, χρησιμοποιώντας την ιξωδοελαστική μέθοδο TEM. Περισσότερες αντίστοιχες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα μας και να καθιερώσουν το ρόλο της TEM στη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαταραχών της αιμόστασης στα νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία.

8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η περιγεννητική υποξία-ασφυξία προκαλεί άλλοτε άλλου βαθμού υποξαιμία, ισχαιμία και τελικά μεταβολική οξέωση. Η μειωμένη παροχή αίματος και οξυγόνου στους ιστούς διαταράσσει τη λειτουργία όλων των οργάνων του σώματος. Η επίδραση αυτών των παραγόντων στη λειτουργία του ήπατος και στο μυελό των οστών οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση αιμοπεταλίων και κάποιων παραγόντων πήξης, με αποτέλεσμα να επιβαρύνεται περαιτέρω το ήδη ανώριμο νεογνικό αιμοστατικό σύστημα. Έτσι η περιγεννητική υποξία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχών της πήξης, η πρόληψη – ει δυνατόν - και έγκαιρη αντιμετώπιση των οποίων έχει μεγάλη σημασία. Η θρομβοελαστομετρία (TEM), η οποία είναι μια ιξωδοελαστική μέθοδος που εκτιμά τη δυναμική της διαδικασίας της πήξης στο σύνολο της, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα αξιόπιστο εργαλείο για τη μελέτη της κατάστασης της αιμόστασης στα νεογνά με περιγεννητική υποξία.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αξιολόγηση του αιμοστατικού προφίλ των νεογνών με περιγεννητική υποξία μέσω των μεταβολών των παραμέτρων της δοκιμασίας TEM-EXTEM καθώς επίσης και η αξιολόγηση της μεθόδου ως θεραπευτικού και προγνωστικού δείκτη για τα νεογνά αυτά.

Μέθοδος και υλικό: Συνολικά μελετήθηκαν 164 νεογνά με περιγεννητική υποξία-ασφυξία, που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΝΝ του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας. Τους μάρτυρες αποτέλεσαν 273 υγιή νεογνά που γεννήθηκαν στο Μαιευτήριο του ίδιου νοσοκομείου. Τα πάσχοντα νεογνά χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες: 1) 16 νεογνά με περιγεννητική ασφυξία (σύμφωνα με τον ορισμό της AAP και του ACOG) και 2) 148 νεογνά με εμβρυϊκή δυσπραγία/stress. Σε όλα τα νεογνά της μελέτης καταγράφηκαν τα δημογραφικά τους στοιχεία, κλινικά χαρακτηριστικά και αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων. Υπολογίστηκε το SNAPPE score (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) τις πρώτες 12 ώρες νοσηλείας και πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία TEM-EXTEM μέχρι το 3^ο 24ωρο νοσηλείας.

Αποτελέσματα: Σε όλα τα υποξικά νεογνά παρατηρήθηκε υποπηκτικό προφίλ, το οποίο εκφράστηκε με σημαντικά παρατεταμένα CT, CFT και μειωμένα τα A10, A20, A30, α angle και MCF σε σχέση με τα υγιή νεογνά. Οι παράμετροι EXTEM ανέδειξαν πιο έντονο υποπηκτικό προφίλ στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία σε σχέση με τα νεογνά με stress. Επίσης στα νεογνά με υποξία παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων EXTEM και των δεικτών της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας (SGOT, LDH, ALBUMIN και Cr αντίστοιχα), των αιμοπεταλίων και των εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τέλος όλες οι παράμετροι EXTEM παρουσίασαν συσχέτιση με το SNAPPE score και τη θνησιμότητα των νεογνών με υποξία.

Συμπέρασμα: Το υποπηκτικό προφίλ το οποίο προέκυψε από τις μετρήσεις των παραμέτρων EXTEM στα υποξικά νεογνά, φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο βιοδείκτη για την πρόωπη ανίχνευση των διαταραχών της αιμόστασης σε αυτά τα νεογνά, ενώ ταυτόχρονα ο βαθμός υποπηκτικότητας ίσως σχετίζεται με τη βαρύτητα της υποξίας.

9. SUMMARY

Introduction: Perinatal hypoxia/asphyxia results in varying degrees of hypoxemia, ischemia, and finally metabolic acidosis. Compromised blood and oxygen supply disrupt the function of all the organs. The impact of these disorders on liver and bone marrow function leads to increased consumption of platelets and several coagulation factors, and subsequently to further derangement of the already immature neonatal hemostatic system. Therefore, perinatal hypoxia is related to increased risk of coagulopathy, the prevention -if possible- and timely management of which is of great importance. Thromboelastometry (TEM), a viscoelastic method evaluating the whole coagulation process dynamics, could be a reliable tool for studying the hemostatic status of neonates with perinatal hypoxia.

Aim: The aim of this study was to assess the hemostatic profile of neonates with perinatal hypoxia through alterations of the parameters of extrinsically activated TEM-EXTEM assay, as well as to evaluate this method as a prognostic and a therapeutic biomarker for hypoxic neonates.

Methods and materials: A total of 164 neonates with perinatal hypoxia/asphyxia, hospitalized in the NICU of Nikaia General Hospital, were included. Healthy neonates (n=273) born at the maternity ward of the same hospital served as controls. Hypoxic neonates were divided in two subgroups: 1) 16 neonates with perinatal asphyxia (according to the AAP and ACOG definition), and 2) 148 neonates with fetal distress. Demographics, clinical characteristics, and laboratory results were recorded for all of the study neonates. SNAPPE score (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) was calculated within the first 12 hours of admission and TEM-EXTEM test was performed during the first 3 days.

Results: All the hypoxic neonates demonstrated a hypocoagulable profile, presenting with significantly prolonged CT, CFT and reduced A10, A20, A30, α angle and MCF, when compared to healthy neonates. EXTEM variables showed a more intense

hypocoagulable profile in neonates with perinatal asphyxia in comparison to the neonates with fetal distress. Moreover, in hypoxic neonates, significant correlation was noted between EXTEM parameters and hepatic and renal function biomarkers (SGOT, LDH, ALBUMIN and Cr), platelets, and nucleated red blood cells. Finally, for hypoxic neonates, all EXTEM variables were significantly correlated with SNAPPE score and mortality.

Conclusion: In neonates with hypoxia, hypocoagulability, deriving from EXTEM parameters' results, seems to be a promising biomarker for early detection of coagulation disorders, while the degree of hypocoagulability may correlate with the severity of hypoxia.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L, et al. Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotox Res.* May 2011;19(4):603-627.
2. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clinics in perinatology.* Sep 2016;43(3):409-422.
3. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Bmj.* Oct 16 1999;319(7216):1054-1059.
4. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive Summary*. *Obstetrics & Gynecology.* 2004;103(4):780-781.
5. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrics and gynecology.* Sep 2003;102(3):628-636.
6. Gravett C, Eckert LO, Gravett MG, et al. Non-reassuring fetal status: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2016;34(49):6084-6092.
7. Padayachee N, Ballot DE. *Outcomes of neonates with perinatal asphyxia at a tertiary academic hospital in Johannesburg, South Africa.* Vol 72013.
8. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *American journal of obstetrics and gynecology.* Dec 2008;199(6):587-595.
9. Azra Haider B, Bhutta ZA. Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications. *Current problems in pediatric and adolescent health care.* May-Jun 2006;36(5):178-188.
10. de Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Developmental science.* Jul 2006;9(4):350-358.
11. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet (London, England).* Mar 5-11 2005;365(9462):891-900.

12. Mesquita Ramirez MN, Godoy LE, Alvarez Barrientos E. SNAP II and SNAPPE II as Predictors of Neonatal Mortality in a Pediatric Intensive Care Unit: Does Postnatal Age Play a Role? *Int J Pediatr*. 2014;2014:298198-298198.
13. Muktan D, Singh RR, Bhatta NK, Shah D. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE- II score in a neonatal intensive care unit. *BMC pediatrics*. 2019/08/13 2019;19(1):279.
14. Morse S, Groer M, Shelton MM, Maguire D, Ashmeade T. A Systematic Review: The Utility of the Revised Version of the Score for Neonatal Acute Physiology Among Critically Ill Neonates. *J Perinat Neonatal Nurs*. Oct-Dec 2015;29(4):315-E312.
15. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. Mar 1993;91(3):617-623.
16. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of pediatrics*. Jan 2001;138(1):92-100.
17. Harsha SS, Archana BR. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in Predicting Mortality and Morbidity in NICU. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. Oct 2015;9(10):Sc10-12.
18. LaRosa DA, Ellery SJ, Walker DW, Dickinson H. Understanding the Full Spectrum of Organ Injury Following Intrapartum Asphyxia. *Frontiers in Pediatrics*. 2017-February-17 2017;5(16).
19. Lou HC, Tweed WA, Davies JM. Preferential blood flow increase to the brain stem in moderate neonatal hypoxia: reversal by naloxone. *European journal of pediatrics*. Sep 1985;144(3):225-227.
20. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clinics in perinatology*. Sep 2016;43(3):469-483.
21. Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *American journal of diseases of children (1960)*. May 1989;143(5):617-620.
22. Finley JP, Howman-Giles RB, Gilday DL, Bloom KR, Rowe RD. Transient myocardial ischemia of the newborn infant demonstrated by thallium myocardial imaging. *The Journal of pediatrics*. Feb 1979;94(2):263-270.

23. Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early human development*. May 1991;25(2):135-148.
24. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97(4):372.
25. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Seminars in perinatology*. Apr 2016;40(3):174-188.
26. Gunes T, Ozturk MA, Koklu SM, Narin N, Koklu E. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. Nov 2005;94(11):1638-1643.
27. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Vidyasagar D, Gadzinowski J. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns. *Journal of perinatal medicine*. 2006;34(3):220-225.
28. Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. Mar 2009;22(3):239-242.
29. Wei Y, Xu J, Xu T, Fan J, Tao S. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatric cardiology*. Aug 2009;30(6):741-746.
30. Barberi I, Calabro MP, Cordaro S, et al. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations. *European journal of pediatrics*. Sep 1999;158(9):742-747.
31. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017/05/04 2017;17(5):449-459.
32. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Seminars in neonatology : SN*. Apr 2001;6(2):109-120.

33. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, et al. Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Frontiers in pediatrics*. 2016;4:114-114.
34. Murray AL, Thompson DK, Pascoe L, et al. White matter abnormalities and impaired attention abilities in children born very preterm. *NeuroImage*. Jan 1 2016;124(Pt A):75-84.
35. Beath SV. Hepatic function and physiology in the newborn. *Seminars in neonatology : SN*. Oct 2003;8(5):337-346.
36. Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clinical medicine insights. Pediatrics*. 2015;9:1-6.
37. Islam MT, Islam MN, Mollah AH, et al. Status of liver enzymes in babies with perinatal asphyxia. *Mymensingh medical journal : MMJ*. Jul 2011;20(3):446-449.
38. Godambe SV, Udani RH, Malik S, Kandalkar BM. Hepatic profile in asphyxia neonatorum. *Indian pediatrics*. Oct 1997;34(10):927-930.
39. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. Nov 2006;95(11):1405-1411.
40. Brucknerova I, Benedekova M, Holoman K, et al. Delivery as "physiological stress" and its influence on liver enzymatic systems in asphyxial newborns. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. Dec 2005;149(2):409-411.
41. Sanchez-Nava J, Gonzalez-Carreno S, Hernandez-Martinez JA, Pezzotti y Renteria MA. [Increase in glutamic-oxaloacetic and glutamic-pyruvic transaminases and lactic dehydrogenase as a diagnostic aid in perinatal asphyxia]. *Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico*. Jun 1990;47(6):372-375.
42. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2014;3(2).
43. Gopal G. Acute Kidney Injury (AKI) in perinatal asphyxia. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPBR)*. 2014;2(2):60-65.
44. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. Jun 2013;131(6):1168-1179.

45. Hadzimuratovic E, Skokic F, Hadzimuratovic A, Hadzipasic Nazdrajic A, Mujic M, Hadzimuratovic A. ACUTE RENAL FAILURE IN TERM NEWBORN FOLLOWING PERINATAL ASPHYXIA. 2017. 2017-04-04 2017;12(1):4.
46. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian pediatrics*. Sep 2005;42(9):928-934.
47. Alaro D, Bashir A, Musoke R, Wanaiana L. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia. *Afr Health Sci*. 2014;14(3):682-688.
48. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *The Journal of pediatrics*. Feb 2011;158(2 Suppl):e29-33.
49. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. Aug 2015;136(2):e463-473.
50. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. Dec 1995;9(6):718-722.
51. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gurakan B, Saatci U. Acute renal failure in the neonatal period. *Renal failure*. May 2004;26(3):305-309.
52. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. Feb 2009;24(2):265-274.
53. Banerjee M, Majumdar S, Shahidullah M. Relationships of Urinary Beta2-microglobulin in Neonates with Impaired Renal Function in Different Stages of Hypoxic Ischaemic Encephalopathy. *Bangladesh Journal of Child Health*. 2013;37(1):22-26.
54. Goldberg RN, Thomas DW, Sinatra FR. Necrotizing enterocolitis in the asphyxiated full-term infant. *American journal of perinatology*. Oct 1983;1(1):40-42.
55. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *The Journal of pediatrics*. Nov 1995;127(5):786-793.
56. Caplan MS, Hsueh W. Necrotizing enterocolitis: role of platelet activating factor, endotoxin, and tumor necrosis factor. *The Journal of pediatrics*. Jul 1990;117(1 Pt 2):S47-51.

57. Parks DA. Oxygen radicals: mediators of gastrointestinal pathophysiology. *Gut*. 1989;30(3):293-298.
58. Grenz A, Clambey E, Eltzschig HK. Hypoxia signaling during intestinal ischemia and inflammation. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(2):178-185.
59. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *The Journal of pediatrics*. Feb 2011;158(2 Suppl):e19-24.
60. Forman KR, Diab Y, Wong EC, Baumgart S, Luban NL, Massaro AN. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study. *BMC pediatrics*. Nov 3 2014;14:277.
61. Haddad GG, Mellins RB. Hypoxia and respiratory control in early life. *Annual review of physiology*. 1984;46:629-643.
62. Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstetrics and gynecology*. May 2002;99(5 Pt 1):688-691.
63. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. Jan 2005;90(1):F49-52.
64. Roberto A, Annalisa P, Dolores PM. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2014;3(2).
65. Collins KA, Popek E. Birth Injury: Birth Asphyxia and Birth Trauma. *Academic Forensic Pathology*. 2018/12/01 2018;8(4):788-864.
66. Gyurkovits Z, Maroti A, Renes L, Nemeth G, Pal A, Orvos H. Adrenal haemorrhage in term neonates: a retrospective study from the period 2001-2013. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(17):2062-2065.
67. Yoon D, Ponka P, Prchal JT. Hypoxia. 5. Hypoxia and hematopoiesis. *American journal of physiology. Cell physiology*. Jun 2011;300(6):C1215-1222.
68. Christensen RD, Lambert DK, Richards DS. Estimating the nucleated red blood cell 'emergence time' in neonates. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Feb 2014;34(2):116-119.

69. Dina P, Muraskas JK. Hematologic Changes in Newborns with Neonatal Encephalopathy. *NeoReviews*. 2018;19(1):e29.
70. Boskabadi H, Maamouri G, Sadeghian MH, et al. Early diagnosis of perinatal asphyxia by nucleated red blood cell count: a case-control study. *Archives of Iranian medicine*. Jul 2010;13(4):275-281.
71. Chessells JM, Wigglesworth JS. Coagulation Studies in Severe Birth Asphyxia. *Archives of Disease in Childhood*. 1971;46(247):253.
72. Chadd MA, Elwood PC, Gray OP, Muxworthy SM. Coagulation Defects in Hypoxic Full-term Newborn Infants. *British medical journal*. 1971;4(5786):516.
73. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*. 1964/05/01 1964;202(4931):498-499.
74. Davie EW, Ratnoff OD. WATERFALL SEQUENCE FOR INTRINSIC BLOOD CLOTTING. *Science (New York, N.Y.)*. Sep 18 1964;145(3638):1310-1312.
75. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. Jun 2001;85(6):958-965.
76. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Jan 2006;26(1):41-48.
77. Bleyer WA, Hakami N, Shepard TH. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. *The Journal of pediatrics*. Nov 1971;79(5):838-853.
78. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. Jul 1987;70(1):165-172.
79. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofori F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. Oct 15 1992;80(8):1998-2005.
80. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Dec 2011;16(6):294-300.
81. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2012;2012:450-454.
82. Strauss T, Levy-Shraga Y, Ravid B, et al. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thrombosis and haemostasis*. Feb 2010;103(2):344-350.

83. Katz JA, Moake JL, McPherson PD, et al. Relationship between human development and disappearance of unusually large von Willebrand factor multimers from plasma. *Blood*. May 15 1989;73(7):1851-1858.
84. Del Vecchio A, Latini G, Henry E, Christensen RD. Template bleeding times of 240 neonates born at 24 to 41 weeks gestation. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Jun 2008;28(6):427-431.
85. Ignjatovic V, Lai C, Summerhayes R, et al. Age-related differences in plasma proteins: how plasma proteins change from neonates to adults. *PloS one*. Feb 18 2011;6(2):e17213.
86. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thrombosis and haemostasis*. Feb 2006;95(2):362-372.
87. Sell EJ, Corrigan JJ, Jr. Platelet counts, fibrinogen concentrations, and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestational age. *The Journal of pediatrics*. Jun 1973;82(6):1028-1032.
88. Niessen Rwl, Lamping RJ, Peters M, Lamers WH, Sturk A. Fetal and Neonatal Development of Antithrombin III Plasma Activity and Liver Messenger RNA Levels in Sheep. *Pediatric Research*. 1996/04/01 1996;39(4):685-691.
89. Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Oct 2011;37(7):723-729.
90. Schmidt B, Mitchell L, Ofosu FA, Andrew M. Alpha-2-macroglobulin is an important progressive inhibitor of thrombin in neonatal and infant plasma. *Thrombosis and haemostasis*. Dec 29 1989;62(4):1074-1077.
91. Guzzetta NA, Miller BE. Principles of hemostasis in children: models and maturation. *Paediatric anaesthesia*. Jan 2011;21(1):3-9.
92. Ling X, Delorme M, Berry L, et al. alpha 2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr Res*. Mar 1995;37(3):373-378.
93. Guzzetta NA, Miller BE, Todd K, et al. Clinical measures of heparin's effect and thrombin inhibitor levels in pediatric patients with congenital heart disease. *Anesthesia and analgesia*. Nov 2006;103(5):1131-1138.

94. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. Spring 1990;12(1):95-104.
95. Teger-Nilsson AC, Ekelund H. Fibrinogen to fibrin transformation in umbilical cord blood and purified neonatal fibrinogen. *Thrombosis research*. Nov 1974;5(5):601-612.
96. Miller BE, Tosone SR, Guzzetta NA, Miller JL, Brosius KK. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? *Anesthesia and analgesia*. Nov 2004;99(5):1341-1346; table of contents.
97. Parmar N, Albisetti M, Berry LR, Chan AK. The fibrinolytic system in newborns and children. *Clinical laboratory*. 2006;52(3-4):115-124.
98. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Jun 2010;36(4):419-428.
99. Del Vecchio A. Coagulation Disorders: Clinical Aspects of Platelet Disorders. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, eds. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2018:1-16.
100. Korst LM, Phelan JP, Wang YM, Ahn MO. Neonatal platelet counts in fetal brain injury. *American journal of perinatology*. 1999;16(2):79-83.
101. McDonald TP, Cottrell MB, Clift RE, Jackson CW. Effects of hypoxia on megakaryocyte size and number of C3H and BALB/c mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.). Mar 1992;199(3):287-290.
102. Saxonhouse MA, Rimsza LM, Christensen RD, et al. Effects of anoxia on megakaryocyte progenitors derived from cord blood CD34pos cells. *European journal of haematology*. Nov 2003;71(5):359-365.
103. Saxonhouse MA, Rimsza LM, Stevens G, Jouei N, Christensen RD, Sola MC. Effects of hypoxia on megakaryocyte progenitors obtained from the umbilical cord blood of term and preterm neonates. *Biology of the neonate*. 2006;89(2):104-108.
104. Christensen RD, Baer VL, Yaish HM. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. *Transfusion*. Jan 2015;55(1):187-196.

105. Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *The Journal of pediatrics*. Feb 2011;158(2 Suppl):e35-39.
106. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *The Journal of pediatrics*. May 1986;108(5 Pt 1):749-755.
107. Aly H, El Beshlawy A, Badrawi N, et al. Thrombopoietin level is increased in the serum of asphyxiated neonates: a prospective controlled study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. May 2005;25(5):320-324.
108. Suzuki S, Morishita S. Hypercoagulability and DIC in high-risk infants. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1998;24(5):463-466.
109. Franzoi M, Simioni P, Luni S, Zerbinati P, Girolami A, Zanardo V. Effect of delivery modalities on the physiologic inhibition system of coagulation of the neonate. *Thrombosis research*. Jan 1 2002;105(1):15-18.
110. El Beshlawy A, Hussein HA, Abou-Elew HH, Abdel Kader MS. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in hypoxic newborns. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Mar 2004;5(2):163-166.
111. Sweetman D, Kelly LA, Zareen Z, et al. Coagulation Profiles Are Associated With Early Clinical Outcomes in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr*. 2019;7:399.
112. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1349-1358.
113. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. Oct 2008;122(4):e791-798.
114. Oncel MY, Erdeve O, Calisici E, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxic newborns. *Pediatric hematology and oncology*. Apr 2013;30(3):246-252.
115. Christensen RD, Sheffield MJ, Lambert DK, Baer VL. Effect of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy on platelet function. *Neonatology*. 2012;101(2):91-94.

116. Dirkmann D, Hanke AA, Gorlinger K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesthesia and analgesia*. Jun 2008;106(6):1627-1632.
117. Lindenblatt N, Menger MD, Klar E, Vollmar B. Sustained hypothermia accelerates microvascular thrombus formation in mice. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. Dec 2005;289(6):H2680-2687.
118. Cheung PY, Salas E, Etches PC, Phillipos E, Schulz R, Radomski MW. Inhaled nitric oxide and inhibition of platelet aggregation in critically ill neonates. *Lancet (London, England)*. Apr 18 1998;351(9110):1181-1182.
119. Al-Salam Z, Emara M, Wehlage S, et al. The effect of dobutamine on platelet aggregatory function in newborn piglets with hypoxia and reoxygenation. *Shock (Augusta, Ga.)*. Sep 2008;30(3):293-298.
120. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012;141(2):e737S-e801S.
121. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood reviews*. Mar 2010;24(2):63-68.
122. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best practice & research. Clinical haematology*. 2006;19(1):143-155.
123. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AKC. Thromboembolic Disease and Antithrombotic Therapy in Newborns. *Hematology*. 2001;2001(1):358-374.
124. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, Michelson AD, Frelinger AL, 3rd, Sola-Visner M. Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. May 2011;9(5):1020-1028.
125. Stanworth SJ, Bennett C. How to tackle bleeding and thrombosis in the newborn. *Early human development*. 2008/08/01/ 2008;84(8):507-513.
126. Faraoni D, O'Leary JD. Understanding developmental hemostasis through the use of viscoelastic tests of whole blood coagulation. *Minerva anesthesiologica*. Apr 2017;83(4):347-349.
127. Pal S, Curley A, Stanworth SJ. Interpretation of clotting tests in the neonate. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. May 2015;100(3):F270-274.

128. Radicioni M, Mezzetti D, Del Vecchio A, Motta M. Thromboelastography: might work in neonatology too? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* Oct 2012;25 Suppl 4:18-21.
129. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clinical and laboratory haematology.* Apr 2005;27(2):81-90.
130. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *American journal of hematology.* Feb 2014;89(2):228-232.
131. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review. *Frontiers in medicine.* 2015;2:62.
132. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* Aug 28 2017;55(10):1592-1597.
133. Sokou R, Konstantinidi A, Stefanaki C, et al. Thromboelastometry: studying hemostatic profile in small for gestational age neonates-a pilot observational study. *European journal of pediatrics.* Apr 2019;178(4):551-557.
134. Kettner SC, Pollak A, Zimpfer M, et al. Heparinase-modified thrombelastography in term and preterm neonates. *Anesthesia and analgesia.* Jun 2004;98(6):1650-1652, table of contents.
135. Motta M, Guaragni B, Pezzotti E, Rodriguez-Perez C, Chirico G. Reference intervals of citrated-native whole blood thromboelastography in premature neonates. *Early human development.* Dec 2017;115:60-63.
136. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *British journal of anaesthesia.* Dec 2010;105(6):827-835.
137. 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. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2015;28(15):1779-1783.

138. Scott JP, Niebler RA, Stuth EAE, et al. Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. Jul 2018;9(4):424-433.
139. Sokou R, Giallourous G, Konstantinidi A, et al. Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study. *European journal of pediatrics*. Mar 2018;177(3):355-362.
140. Konstantinidi A, Sokou R, Parastatidou S, et al. Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Jul 2019;45(5):449-457.
141. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Jul 2016;63(1):123-129.
142. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of pediatrics*. Sep 1991;119(3):417-423.
143. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC pediatrics*. Apr 20 2013;13:59.
144. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. Nov 1988;72(5):1651-1657.
145. Tsuda K, Mukai T, Iwata S, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. *Sci Rep*. 2017;7:39508-39508.
146. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The New England journal of medicine*. Oct 13 2005;353(15):1574-1584.
147. Goel R, Josephson C. Recent advances in transfusions in neonates/infants [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2018;7(609).
148. Pakvasa MA, Winkler AM, Hamrick SE, Josephson CD, Patel RM. Observational study of haemostatic dysfunction and bleeding in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013787.

149. Tyagi A, Pruthi HS. ISCHEMIC HEPATITIS. *Med J Armed Forces India*. 1999;55(4):359-360.
150. Lightsey JM, Rockey DC. Current concepts in ischemic hepatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;33(3):158-163.
151. Gibson PR, Dudley FJ. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. *Australian and New Zealand journal of medicine*. Dec 1984;14(6):822-825.
152. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Oct 2004;30(5):579-589.
153. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jan 2014;29(1):29-40.
154. Shang Y, Mu L, Guo X, et al. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Experimental and therapeutic medicine*. Oct 2014;8(4):1259-1262.
155. Resch B, Hofer N, Mueller W. ELEVATED C-REACTIVE PROTEIN VALUES IN TERM AND PRETERM NEWBORNS. *Archives of Disease in Childhood*. 2008;93(Suppl 2):pw233.
156. Montaldo P, Rosso R, Chello G, Giliberti P. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. Apr 2014;34(4):292-295.