



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ - ΜΟΝΑΔΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ Π.Γ.Ν.
«ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΤΣΑΝΤΕΣ ΑΡΓΥΡΙΟΣ

**Διερεύνηση των μεταβολών της αιμόστασης
στα νεογνά με Σύνδρομο Αναπνευστικής
Δυσχέρειας με την χρήση της
Θρομβοελαστομετρίας (TEM)**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ
ΚΑΤΣΑΡΑ ΓΕΩΡΓΙΟΥ
Παιδιάτρου - Επιμελητή Β' ΕΣΥ

ΑΘΗΝΑ 2022

Ημερομηνία αιτήσεως Διατριβής: 10/10/2018

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 8/11/2018

Έγγραφο αλλαγής μέλους της Συμβουλευτικής Επιτροπής: της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, ΕΚΠΑ, Τμήμα Ιατρικής, Νικολέττας Ιακωβίδου, ύστερα από αίτηση εξαίρεσής της από την Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή (4/1/2021), με την Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας Στυλιανής Κοκόρη, ΕΚΠΑ, Τμήμα Ιατρικής (23/3/2021).

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Τσαντές Αργύριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Εργαστηριακής Αιματολογίας-Αιμοδοσίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
2. Μητσιάκος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΑΠΘ
3. Κοκόρη Στυλιανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος Διατριβής: 12/12/2018

Ημερομηνία καταθέσεως της Διδακτορικής Διατριβής: 24/2/2022

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Σιαχανίδου Σουλτάνα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
2. Τσαντές Αργύριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Εργαστηριακής Αιματολογίας-Αιμοδοσίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
3. Μητσιάκος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΑΠΘ
4. Μπριάννα Δέσποινα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
5. Γιαλεράκη Αργυρή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
6. Κοκόρη Στυλιανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
7. Χατζηιωαννίδης Ηλίας, Επίκουρος Καθηγητής Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, ΑΠΘ

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Γεράσιμος Σιάσος

Ὅρκος Ἱπποκράτους

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὄρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Στον αδερφό μου Δημήτρη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας ακόμη ένα ταξίδι στον χώρο της Τέχνης και Επιστήμης της Ιατρικής θα ήθελα να βοηθήσω όσους με στήριξαν για την διενέργεια του παρόντος πονήματος.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή της Διατριβής μου. Τον Επιβλέποντά μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Αιματολογίας-Αιμοδοσίας του ΕΚΠΑ, κύριο Αργύριο Τσαντέ για την ευκαιρία που μου έδωσε, αλλά και για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου. Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής-Νεογνολογίας του ΑΠΘ, κύριο Γεώργιο Μητσιάκο για την στήριξή του, την πολύτιμη καθοδήγησή του, αλλά και την φιλία που αναπτύχθηκε μέσα από αυτή τη σχέση. Την Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας του ΕΚΠΑ, κυρία Στυλιανή Κοκόρη που δέχτηκε να αποτελέσει μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.

Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις συναδέλφους, φίλες και δασκάλες μου στην Νεογνολογία και την Θρομβοελαστομετρία, την κυρία Ροζέτα Σώκου, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ και την κυρία Αικατερίνη Κωνσταντινίδη, Διευθύντρια ΕΣΥ στη ΜΕΝΝ του ΓΝΝ-Π «Άγιος Παντελεήμων», όπου και διεξήχθη η δειγματοληψία της μελέτης.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πολύτιμο συνεργάτη και συνάδελφο, κύριο Αντρέα Τσαντέ, για τις συμβουλές του αναφορικά με την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, αλλά και την ψυχολογική υποστήριξη που έλαβα από το πρόσωπό του, ειδικά στο τρίτο έτος της Διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την σύντροφό μου και συνάδελφο, κυρία Βασιλική Χατζηραβδέλη, αλλά και τις δυο μας κόρες, την Λήδα και τη Δανάη, για τις αμέτρητες ώρες που με στερήθηκαν υπομονετικά, αλλά και την εμπύχωση που μου παρείχαν στις δυσκολίες που προέκυπταν κατά την διενέργεια της Διατριβής μου.

Τέλος, αφιερώνω την Διατριβή αυτή στον αδερφό μου και συνάδελφο, κύριο Δημήτρη Κατσάρα, ο οποίος αποτέλεσε για μένα ένα φωτεινό λυχνάρι που μου έδειχνε πάντοτε τον σωστό δρόμο.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο: Γεώργιος Κατσάρας

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: gkatsaras84@gmail.com

Εθνικότητα/ Υπηκοότητα: Ελληνική

Ημερομηνία Γέννησης: 13/10/1984

Φύλο: Άρρεν

Οικογενειακή Κατάσταση: Έγγαμος **Τέκνα:** 2

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: *Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική*, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, Ιατρική Σχολή, Εργαστήριο Βιομαθηματικών. Οκτώβριος 2020 – Νοέμβριος 2021

Υποψήφιος Διδάκτωρ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Ιατρική Σχολή. 8 Νοεμβρίου 2018 – σήμερα

Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ελληνική Δημοκρατία, ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ, ΓΕΝ. Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΜΕΡΙΜΝΑΣ. Ιούλιος 2017

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: *Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική – Έρευνα*, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Ιατρική Σχολή & ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΑΘΗΝΑΣ, Τμήμα Νοσηλευτικής. Οκτώβριος 2014 – Νοέμβριος 2016

Πτυχίο Ιατρικής

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Ιατρική Σχολή. Σεπτέμβριος 2002 – Σεπτέμβριος 2008

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Επιμελητής Β΄ Παιδιατρικής

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΛΛΑΣ – ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΔΕΣΣΑΣ.
Ιανουάριος 2019 – σήμερα

Εκπαίδευση στην Νεογνολογία

Β΄ ΜΕΝΝ ΑΠΘ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ».

Μάιος 2019 – Σεπτέμβριος 2019

Παιδίατρος – Εξειδικευόμενος Νεογνολογίας

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΙΚΑΙΑΣ – ΠΕΙΡΑΙΑ «ΑΓ. ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ». Ιανουάριος 2018
– Ιανουάριος 2019

Ειδικός Παιδίατρος (σε θέση παράτασης Ειδικευόμενου)

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ». Συνέχιση παράτασης: Σεπτέμβριος
2017 – Ιανουάριος 2018

Ειδικευόμενος Παιδιατρικής (Ειδικός Παιδίατρος από 14/7/2017)

«ΤΖΑΝΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΙΡΑΙΑ. Απρίλιος 2015 – Απρίλιος 2017
(Παράταση: Απρίλιος 2017 – Σεπτέμβριος 2017)

ΜΟΝΑΔΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ». 16 Ιανουαρίου 2016 – 28 Φεβρουαρίου 2017

ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΤΗΣ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ». 1 Δεκεμβρίου 2016 – 15 Ιανουαρίου 2017

ΠΑΙΔΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΤΗΣ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ». 16 Οκτωβρίου 2016 – 30 Νοεμβρίου 2016

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΣ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ». 1 Σεπτεμβρίου 2016 – 15 Οκτωβρίου 2016

ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ – ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΗΜΑ «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ». 2 Δεκεμβρίου 2015 – 26 Φεβρουαρίου 2016

Ιατρός

ΚΕΝΤΡΟ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΥΠΟΔΟΧΗΣ ΑΣΤΕΓΩΝ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΛΙΜΑΝΙ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ» (Κοινωνική Δομή Άμεσης Αντιμετώπισης της Φτώχειας), Όμιλος για την Unesco Νομού Πειραιώς & Νήσων. Μάιος 2014 – Μάρτιος 2015

Ειδικευόμενος Παιδιατρικής

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΛΛΑΣ – ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΔΕΣΣΑΣ. Μάρτιος 2012 – Δεκέμβριος 2013 (Παράταση: Δεκέμβριος 2013 – Φεβρουάριος 2014)

Αγροτικός Ιατρός (ολοκλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου)

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΒΡΙΣΑΣ του Κέντρου Υγείας Πολιχνίτου, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΜΑΡΧΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΜΥΤΙΛΗΝΗΣ «ΒΟΣΤΑΝΕΙΟ». Ιούνιος 2010 – Ιούνιος 2011

Τρίμηνη εκπαίδευση. ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΜΑΡΧΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΜΥΤΙΛΗΝΗΣ
«ΒΟΣΤΑΝΕΙΟ». Ιούνιος 2010 – Σεπτέμβριος 2010

Οπλίτης Ιατρός (ολοκλήρωση στρατιωτικής θητείας)
ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΣΤΡΑΤΟΣ. Μάιος 2009 – Μάρτιος 2010

Ιατρός
ΓΡΑΦΕΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ Δ΄
ΑΘΗΝΑΣ. Ιανουάριος 2009 – Μάιος 2009

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Παρουσίαση εκπαιδευτικών μαθημάτων στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Παιδιατρικής Κλινικής του ΓΝ Έδεσσας – ΝΜ Έδεσσας

Ερμηνεία αερίων αίματος, 10 Νοεμβρίου 2020

Αλλεργική ρινίτιδα, 4 Οκτωβρίου 2020

Άσθμα, 9 Οκτωβρίου 2020

Οξεία αναπνευστικά συμβάματα, 5 Οκτωβρίου 2020

Άσθμα, 10 Ιανουαρίου 2020

Παρουσίαση εκπαιδευτικών μαθημάτων στα πλαίσια του ΜΠΣ του ΑΠΘ «Υγεία και Περιβαλλοντικοί Παράγοντες»

Τα προβιοτικά στη νεογνική περίοδο και τον πρώτο χρόνο ζωής, 17 Απριλίου 2021

Τα προβιοτικά στη νεογνική περίοδο και τον πρώτο χρόνο ζωής, 30 Μαΐου 2020

Παρουσίαση εκπαιδευτικών μαθημάτων στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Β΄ ΜΕΝ Νεογνών του ΑΠΘ, του ΓΝ Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

Μετάγγιση αιμοπεταλίων και πλάσματος στην ελληνική πραγματικότητα, 27 Ιανουαρίου 2021

Πολυκυστικοί Νεφροί, 13 Ιουλίου 2019

Το Κυανωτικό Νεογνό, 6 Ιουνίου 2019

Παρουσίαση εκπαιδευτικών μαθημάτων στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της ΜΕΝ Νεογνών – Νεογνολογικής Κλινικής του ΓΝ Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Το Κυανωτικό Νεογνό, 30 Οκτωβρίου 2018

Παρουσίαση εκπαιδευτικών μαθημάτων στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Παιδιατρικής Κλινικής του «ΤΖΑΝΕΙΟΥ» ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ

Σύνδρομο Κυκλικών Εμέτων, 7 Οκτωβρίου 2016

Αρτηριακή Υπέρταση στα Παιδιά, 13 Μαΐου 2015

Βαθμολογητής Γραπτών Δοκιμίων

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΡΟΣΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΥ. 1^η περίοδος 2014

Εισηγητής «Στοιχείων Παιδιατρικής»

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΒΟΗΘΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΩΝ/-ΤΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΛΛΑΣ – ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΔΕΣΣΑΣ. Σεπτέμβριος 2013 – Φεβρουάριος 2014, Σεπτέμβριος 2012 – Ιούνιος 2013

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, Β΄ Νεογνολογική Κλινική – Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου». Οκτώβριος 2020 - σήμερα

Βοηθός Εργαστηρίου

ΙΔΡΥΜΑ ΘΩΡΑΞ. Μάιος 2007 - Νοέμβριος 2007

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Μέλος Επιστημονικού Συμβουλίου στον Βαθμό του Επιμελητή Β΄ ΕΣΥ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΛΛΑΣ – ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΔΕΣΣΑΣ.

Δεκέμβριος 2020 - σήμερα

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 21

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 27

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 9

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 5

ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 3

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ: 2

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ: 25

ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ: 8

1. *Developmental Hemostasis in the neonatal period.* World Journal of Pediatrics, 14th October 2021
2. *Plantar Injuries in Runners: Is There an Association with Weekly Running Volume?* Cureus Journal of Medical Science, 11th August 2021
3. *The neuro-invasive potential of SARS-CoV-2; A threat of viral latency.* Academia Letters, 3rd July 2021
4. *Hematology parameters aid to differentiate Indian SARS-CoV-2 positive patients from suspected cases.* Academia Letters, 2nd July 2021
5. *COP for corona virus disease 2019 (COVID-19).* Academia Letters, 1st July 2021
6. *Clinical analysis of pyocoele of tunica vaginalis in 56 newborns.* Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents, 16th April 2021
7. *Single dose therapy of zoledronic acid for the treatment of primary bone marrow edema syndrome.* Cureus Journal of Medical Science, 28th February 2021
8. *Acute periprosthetic hip joint infection caused by multidrug-resistant Acinetobacter Baumannii: Is debridement, antibiotics, irrigation and implant retention a viable option?* Cureus Journal of Medical Science, 26th January 2021

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ: 6

1. **Γ. Κατσάρας**, Π. Σαμαρτζή. *Ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά σε παιδιά με κυστική ίνωση και στρατηγικές αντιμετώπισης.* Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. (αποδεκτό)
2. Αναστάσιος Βλαδίκας, Ευάγγελος Οικονόμου, **Γεώργιος Κατσάρας**. *Το μικροβίωμα τα πρώτα χρόνια της ζωής και οι επιπτώσεις του στην υγεία.* Παιδιατρική (2021), Τόμος 84, Τεύχος 1, σελ. 56-63.
3. Παναγιώτα Μαρκοπούλου, **Γεώργιος Κατσάρας**. *Η συμβολή της laser φωτοπηξίας στην αντιμετώπιση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας.* Περιεγχειρητική Νοσηλευτική (2019), Τόμος 8, Τεύχος 1, σελ. 8-21. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3344624>.
4. **Γεώργιος Κατσάρας**, Παναγιώτα Μαρκοπούλου. *Η συμβολή της ενδοσκοπικής laser φωτοπηξίας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου έμβρυο-εμβρυϊκής μετάγγισης.* Περιεγχειρητική Νοσηλευτική (2018), Τόμος 7, Τεύχος 3, σελ. 163-177. <https://doi.org/10.5281/zenodo.255203>.
5. Ευφροσύνη Τσεκούρα, **Γεώργιος Κατσάρας**. *Ο ρόλος των προβιοτικών στη νεογνική περίοδο και στον 1^ο χρόνο της ζωής.* The Doctor, Οκτώβριος-Δεκέμβριος 2017, Τεύχος 28, σελ. 54-56.

6. **Γεώργιος Κατσάρας**, Γεωργία Κουρλαμπά. *Εκφοβισμός και αυτοκτονικότητα στα παιδιά και τους εφήβους*. Περιεγχειρητική Νοσηλευτική (2016), Τόμος 5, Τεύχος 3, σελ. 188-218. <https://doi.org/10.5281/zenodo.290619>.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ: 22

1. Dimitrios N. Katsaras, **Georgios N. Katsaras**, Vasiliki I. Chatziravdeli, Garyfalia N. Papavasileiou, Maria Touloupaki, Georgios Mitsiakos, Chrysoula Doxani, Ioannis Stefanidis, Efthimios Dardiotis. *Comparative safety and efficacy of paracetamol versus non-steroidal anti-inflammatory agents in neonates with patent ductus arteriosus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. British Journal of Clinical Pharmacology. <https://doi.org/10.1111/bcp.15291>
2. Christos Georgios Kontovazainitis, Dimitra Gialamprinou, **Georgios N. Katsaras**, Abraham Pouliakis, Theodoros Theodoridis, Georgios Mitsiakos. *Combined anticoagulant therapy for prevention of preeclampsia and small for gestational age neonates: a systematic review and meta-analysis*. American Journal of Perinatology. (accepted)
3. Georgios Mitsiakos, Christoforos Gavras, **Georgios N. Katsaras**, Ilias Chatziioannidis, Vasilios Mouravas, Christina Mitsiakou, Vasilios Lampropoulos, Nikolaos Nikolaidis. *Parvovirus B19 Intrauterine Infection and Eventration of the Diaphragm*. Rpage Medical Report. (accepted)
4. Dimitra Gialamprinou, Georgios Mitsiakos, **Georgios N. Katsaras**, Christos-Georgios Kontovazainitis, Paraskevi Karagianni, Emmanuel Roilides, Gili Kenet. *Neonatal Sepsis and Hemostasis*. Diagnostics 2022;12:261. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020261>.
5. **Katsaras, G.N.**; Sokou, R.; Tsantes, A.G.; Konstantinidi, A.; Gialamprinou, D.; Piovani, D.; Bonovas, S.; Kriebardis, A.G.; Mitsiakos, G.; Kokoris, S.; Tantes, A.E. *Thromboelastometry in Neonates with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study*. Diagnostics 2021;11:1995. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111995>.
6. **Katsaras, G.N.**, Gialamprinou, D., Chatziioannidis, I., Karagianni, P., Mitsiakos, G. *Coagulation factor XIII deficiency - Report of a neonate F13A1 Val3Leu polymorphism carrier*. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). (accepted)
7. **Katsaras, G.N.**, Gialamprinou, D., Papacharalampous, E., Chatziioannidis, I., Mitsiakos, G. *Neonatal bleeding disorders. A diagnostic approach*. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). (accepted)
8. Andreadou MT, **Katsaras GN**, Talimtzis P, Doxani C, Zintzaras E, Stefanidis I. *Association of assisted reproductive technology with autism spectrum disorder in the offspring: an updated systematic review and meta-analysis*. Eur J Pediatr. 2021 Sep;180(9):2741-2755. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04187-9>.
9. Sirak, S., Kalamata, P., **Katsaras, G.N.**, Akritidou, F., Papamitsou, T. (2021). *SARS-COV-2 and maternal/ neonatal implications. A narrative review*. Academia Letters, Article 3135. <https://doi.org/10.20935/AL3135>.
10. Mitsiakos G, **Katsaras GN**, Chatziioannidis I, Gkampeta A, Mitsiakou C, Nikolaidis N. *A neonate with late-onset hypocalcemia due to unrecognized maternal hyperparathyroidism and a systematic overview of similar cases*. Ger Med Sci. 2021 Jul 28;19:Doc09. <https://doi.org/10.3205/000296>.
11. **Katsaras GN**, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, Ioakeimidis G, Parastatidou S, Gialamprinou D, Makrogianni A, Mitsiakos G, Tsantes AE. *The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review*. Eur J Pediatr. 2021 Jun 16. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04154-4>.
12. Akritidou F, Misiou K, Tsanidou E, **Katsaras GN**, Papamitsou T. *Unexpected hair regrowth in a woman with longstanding Alopecia universalis*. GMS Ophthalmol Cases. 2021 May 11;11:Doc08. <https://doi.org/10.3205/oc000181>.

13. Chatziravdeli V, Vasiliadis AV, Vazakidis P, Tsalidou M, **Katsaras GN**, Beletsiotis A. *The Financial Burden of Delayed Hip Fracture Surgery: A Single-Center Experience*. Cureus. 2021 Mar 17;13(3):e13952. <https://doi.org/10.7759/cureus.13952>.
14. Gkantseva-Patsoura S, **Katsaras G**, Georgiadou P, Lainakis N, Liovarou E, Theofanopoulos R, Theodoraki M. *Idiopathic scrotal hematoma in a neonate*. Ger Med Sci. 2021 Feb 19;19:Doc01. <https://doi.org/10.3205/000288>.
15. **Katsaras G**, Chatziravdeli V, Katsaras D, Papavasileiou G. *Caduceus: A Medical Symbol of Deception, or Is There More to That?* Arch Iran Med. 2020 Aug 1;23(8):573-577. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.65>.
16. Sirak S, **Katsaras G**, Akritidou F, Styllas F, Papamitsou T. *Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019*. Am J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;3(4):1096.
17. Styllas F, Akritidou F, **Katsaras G**, Sirak S, Papamitsou T. *Comparison of Ocular Findings between SARS and Covid-19*. Am J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;3(4):1097.
18. Chatziravdeli V, **Katsaras GN**, Lambrou GI. *Gene Expression in Osteoblasts and Osteoclasts Under Microgravity Conditions: A Systematic Review*. Curr Genomics. 2019 Apr;20(3):184-198. <https://doi.org/10.2174/1389202920666190422142053>. Article featured in [NASA](#).
19. Konstantinidi A, Sokou R, Parastatidou S, Lampropoulou K, **Katsaras G**, Boutsikou T, Gounaris AK, Tsantes AE, Iacovidou N. *Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review*. Semin Thromb Hemost. 2019 Jul;45(5):449-457. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692210>.
20. **George Katsaras**, Triantafillia Tsaprouni, Evridiki Vouloumanou. *Cyclic Vomiting Syndrome in an Adolescent Girl. A Case Report and Review of the Literature*. EC Paediatrics 8.3 (2019): 179-185.
21. Sokou R, Konstantinidi A, Stefanaki C, Tsantes AG, Parastatidou S, Lampropoulou K, Katsaras G, Tavoulari E, Iacovidou N, Kyriakou E, Gounaris A, Bonovas S, Tsantes AE. *Thromboelastometry: studying hemostatic profile in small for gestational age neonates-a pilot observational study*. Eur J Pediatr. 2019 Apr;178(4):551-557. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03331-w>.
22. **Katsaras, G.N.**, Vouloumanou, E.K., Kourlaba, G., Kyritsi E., Evagelou E., Bakoula C. *Bullying and Suicidality in Children and Adolescents Without Predisposing Factors: A Systematic Review and Meta-analysis*. Adolescent Res Rev 3, 193–217 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40894-018-0081-8>.

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ – ΒΡΑΒΕΙΑ: 1

2ο Βραβείο προς τιμήν της αείμνηστης Μαρίας Δεληβοριά-Παπαδοπούλου, 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, 25 Οκτωβρίου 2020

«Μεταβολές των παραμέτρων της Θρομβοελαστομετρίας σε νεογνά με Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας»

Κατσάρας Γ., Σώκου Ρ., Κωνσταντινίδη Α., Τσαντές Ε.Α., Παραστατίδου Σ., Ιωακειμίδης Γ., Μητσιάκος Γ., Ιακωβίδου Ν., Τσαντές Γ.Α.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ – ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ: 59

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ – ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ: 7

Πίνακας περιεχομένων

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	3
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	6
1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	7
1.1. Εισαγωγή.....	7
1.2. Ορισμοί.....	7
1.3. Τα στάδια ανάπτυξης των πνευμόνων.....	8
1.4. Επιφανειοδραστικός παράγοντας.....	9
1.5. Γενετική.....	10
1.6. Επιδημιολογία	10
1.7. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας.....	11
1.8. Ιστοπαθολογία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας.....	12
1.9. Εκτίμηση των νεογνών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	12
1.9.1. Κλινική εικόνα.....	13
1.9.2. Ακτινογραφία θώρακα.....	13
1.9.3. Ανάλυση αρτηριακών αερίων αίματος.....	14
1.9.4. Άλλες παρακλινικές εξετάσεις	15
1.9.5. Downes Score.....	15
1.9.6. SNAP-PE Score.....	15
1.9.7. Δείκτης Carrico (PaO_2/FiO_2).....	16
2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ	17
3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ	19
4. ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ/ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑ.....	24
5. Η ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ	28
5.1. Υγιή νεογνά.....	28
5.2. Νεογνά υπό εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη	35
5.3. Νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια.....	35
5.4. Νεογνά υπό καρδιοπνευμονική παράκαμψη	36
5.5. Νεογνά υπό θεραπευτική υποθερμία.....	36
5.6. Νεογνά με ενδοκράνια αιμορραγία	36
5.7. Βαρέως πάσχοντα νεογνά.....	37
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	39
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	40
2. ΥΛΙΚΟ	41
2.1. Σχεδιασμός μελέτης.....	41

2.2. Συμμετέχοντες.....	41
3. ΜΕΘΟΔΟΣ	43
3.1. Ιστορικό.....	43
3.2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά	43
3.3. Κλινικές παράμετροι	44
3.4. Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα	45
3.5. Τεχνική θρομβοελαστομετρίας	45
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	47
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	48
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	55
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	57
8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	58
9. SUMMARY (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ).....	59
III. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	60
IV. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	72

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

A10	Amplitude at 10' - εύρος θρόμβου στα 10 λεπτά
Act	Activity - δραστηριότητα
ADH	Antidiuretic hormone – αντιδιουρητική ορμόνη
Ag	Antigenic value – αντιγονική τιμή
AGA	Appropriate for gestational age – κατάλληλο για την ηλικία κύησης
APCr	Activated protein C resistance – αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C
APTEM	Aprotinin TEM - Θρομβοελαστομετρία που περιέχει απροτινίνη
aPTT	Activated partial thromboplastin time - χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
ARDS	Acute respiratory distress syndrome - οξύ σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας
AT	Antithrombin - αντιθρομβίνη
c	Coagulant activity - δραστηριότητα πήκτικού παράγοντα
CDH	Congenital diaphragmatic hernia - συγγενής διαφραγματοκήλη
CFT	Clot formation time - χρόνος σχηματισμού θρόμβου
CHD	Congenital heart disease - συγγενής καρδιοπάθεια
CI	Coagulation index - δείκτης πήξης
CLT	Clot lysis time - χρόνος λύσης θρόμβου
CPAP	Continuous positive airway pressure - συνεχής θετική πίεση αεραγωγών
CPB	Cardiopulmonary bypass - καρδιοπνευμονική παράκαμψη
CRP	C-reactive protein - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT	Clotting time - χρόνος πήξης
CTGF	Connective tissue growth factor - αυξητικός παράγοντας συνδετικού ιστού
DIC	Disseminated intravascular coagulation - διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
DPPC	Dipalmitoyl phosphatidylcholine - διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη
ECMO	Ectracorporeal membrane oxygenation - εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη
ELSCS	Elective lower segment caesarean section – εκλεκτική καισαρική τομή
EXTEM	Extrinsic activated TEM - Θρομβοελαστομετρία με ενεργοποιημένη την εξωγενή οδό της πήξης Fibrin-based extrinsic activated TEM - Θρομβοελαστομετρία με ενεργοποιημένη την εξωγενή οδό της πήξης παρουσία ανοστολέα αιμοπεταλίων
FIBTEM	αιμοπεταλίων
FRC	Functional residual capacity - λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
GA	Gestational age - ηλικία κύησης
Hct	Hematicrit - αιματοκρίτης
HELLP	Hypertension, Elevated Liver enzymes, Low Platelets - υπέρταση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια
HEPTEM	Heparinase-containing TEM - Θρομβοελαστομετρία που περιεχει ηπαρινάση
ICH	Intracranial hemorrhage - ενδοκράνια αιμορραγία
INR	International normalized ratio - διεθνής κανονικοποιημένος λόγος
INTEM	Intrinsic activated TEM - Θρομβοελαστομετρία με ενεργοποιημένη την ενδογενή οδό της πήξης
IQR	Interquartile range - ενδοτεταρτημοριακό εύρος
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostasis - Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης

IUGR	Intrauterine growth restriction – ενδομήτρια καθυστέρηση στην αύξηση
IVH	Intraventricular hemorrhage - ενδοκοιλιακή αιμορραγία
K	Kinetics - κινητική θρόμβου
LI	Lysis index - δείκτης λύσης
LISA	Less Invasive Surfactant Administration - λιγότερο επεμβατική χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα
LY	Lysis - λύση
MA	Maximum amplitude - μέγιστη σταθερότητα θρόμβου
MAP	Mean airway pressure - μέση πίεση αεραγωγών
MCE	Maximum clot elasticity - μέγιστη ελαστικότητα θρόμβου
MCF	Maximum clot firmness - μέγιστη σταθερότητα θρόμβου
ML	Maximum lysis - μέγιστη λύση θρόμβου
NATEM	Non-activated TEM - Μη ενεργοποιημένη θρομβοελαστομετρία
N-BiPAP	Nasal Bi-level Positive Airway Pressure - ρινική δύο επιπέδων θετική πίεση αεραγωγών
NRBC	Nucleated red blood cell - αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων
PAI	Plasminogen activator inhibitor - αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
PC	Protein C - πρωτεΐνη C
PDA	Patent ductus arteriosus - ανοιχτός αρτηριακός πόρος
PLT	Platelets - αιμοπετάλια
PS	Protein S - πρωτεΐνη S
PT	Prothrombin time - χρόνος προθρομβίνης
R	Reaction time - χρόνος αντίδρασης
RDS	Respiratory distress syndrome - σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας
ROP	Retinopathy of prematurity - αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας
ROTEG	Rotational thromboelastography - περιστρεφόμενη θρομβοελαστογραφία
ROTEM	Rotational thromboelastometry - περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία
SD	Standard deviation - σταθερή απόκλιση
SGA	Small for gestational age – μικρό για την ηλικία κύησης
SNAP	Score for Neonatal Acute Physiology
SNAP-PE	Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal extension
SP	Surfactant proteins - πρωτεΐνες επιφανειοδραστικού παράγοντα
TAT	Thrombin-antithrombin - Θρομβίνη-αντιθρομβίνη
TEG	Thromboelastography - θρομβοελαστογραφία
TF	Tissue factor - ιστικός παράγοντας
TFCK	Thrombin-initiated fibrin clot assay - ενεργοποιημένη με θρομβίνη κινητική δοκιμασία θρόμβου ινικής
tPA	Tissue plasmin activator - ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
TTTS	Twin to twin transfusion syndrome – σύνδρομο εμβρυοεμβρυϊκής μετάγγισης
V/Q	Λόγος αερισμού αιμάτωσης
VLBW	Very low birth weight - πολύ χαμηλού βάρους γέννησης
vWF	von Willebrand factor
WBC	White blood cell count - αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
ΒΓ	Βάρος γέννησης
ΒΠΔ	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
ΔΑΕΠ	Διαταραχή ανεπάρκειας επιφανειοδραστικού παράγοντα
ΔΕΠ	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

ΕΔ	Ενδοπλασματικό δίκτυο
ΕΠ	Επιφανειακός παράγοντας
ΗΚ	Ηλικία κύησης
ΚΤ	Καισαρική τομή
MENN	Μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών
NEK	Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
NYM	Νόσος υαλίνης μεμβράνης
ΠΠΥ	Παραμένουσα πνευμονική υπέρταση
ΣΑΔ	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
ΣΕΜ	Σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου
ΤΕΡ	Τελευταία έμμηνος ρύση

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΝΕΟΓΝΩΝ

1.1. Εισαγωγή

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, σε πνεύμονες νεογνών με αναπνευστική δυσχέρεια παρατηρείται για πρώτη φορά ο σχηματισμός «υαλοειδών μεμβρανών», ενώ παράλληλα, ο Neergaard ανακαλύπτει την ύπαρξη ουσίας στους πνεύμονες, η οποία μειώνει την επιφανειακή τάση σε αυτούς (1). Ο Gruenwald, 18 χρόνια μετά τον Neergaard, μελετώντας θνησιγενή νεογνά, δήλωσε ότι «η αντίσταση στον αερισμό οφείλεται στην επιφανειακή τάση που εμποδίζει την είσοδο αέρα» και υποστήριξε ότι υπάρχουν επιφανειοδραστικές ουσίες που μειώνουν την πίεση που απαιτείται για τον αερισμό των πνευμόνων (2). Ο Clements έδειξε τη δεκαετία του 1950 ότι η ουσία αυτή είναι ο επιφανειοδραστικός παράγοντας (ΕΠ) (3). Οι Avery και Mead το 1959 ανακάλυψαν ότι η παθοφυσιολογία της νόσου υαλίνης μεμβράνης (NYM) περιελάμβανε την ανεπάρκεια ΕΠ στα πρόωρα νεογνά και συνεπώς το όνομά της άλλαξε από NYM σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) (4). Κάποιοι ερευνητές αναφέρονται στη νόσο σαν διαταραχή ανεπάρκειας του επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΔΑΕΠ) (5). Το ΣΑΔ αποτελεί συχνό αίτιο αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας στα νεογνά και έχει αρνητική συσχέτιση με την ηλικία κύησης (ΗΚ) με τον κίνδυνο για ανάπτυξη του συνδρόμου να αυξάνει όσο η ΗΚ μειώνεται (6). Όσον αφορά στην παθογένεια, ενώ στα πρόωρα νεογνά αναπτύσσεται εξαιτίας της ανεπαρκούς παραγωγής ΕΠ, στα τελειόμηνα νεογνά αναπτύσσεται δευτεροπαθώς από κατανάλωση αυτού εξαιτίας διαφόρων εξωγενών ανεπιθύμητων συμβαμάτων όπως είναι το σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου (ΣΕΜ), η περιγεννητική ασφυξία, η συγγενής πνευμονία, η πνευμονική αιμορραγία και οι διάφορες δυσπλασίες που προκαλούν υποπλασία των πνευμόνων, όπως είναι η συγγενής διαφραγματοκήλη (7).

1.2. Ορισμοί

Όπως αναφέραμε, το ΣΑΔ οφείλεται στην ανεπαρκή παραγωγή και λειτουργικότητα του ΕΠ, καθώς επίσης, και στην ανωριμότητα των πνευμόνων.

Για τον ορισμό του, ο οργανισμός Vermont Oxford προτείνει τα παρακάτω διαγνωστικά κριτήρια:

- ∴ Μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2) < 50 mmHg και κεντρική κυάνωση στον ατμοσφαιρικό αέρα.
- ∴ Ανάγκη χορήγησης οξυγόνου για διατήρηση $\text{PaO}_2 > 50$ mmHg ή κορεσμό παλμικής οξυμετρίας > 85%.
- ∴ Χαρακτηριστικά ακτινογραφικά ευρήματα τις πρώτες 24 ώρες ζωής (8).

Όσον αφορά στα τελειόμηνα νεογνά, τα διαγνωστικά κριτήρια των Liu και συν. (9) είναι τα ακόλουθα:

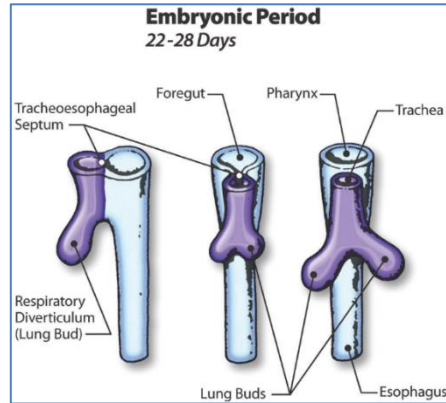
- ∴ Οξεία εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας αμέσως μετά τη γέννηση ή τις πρώτες 6 ώρες ζωής.
- ∴ Περιγεννητικό συμβάν, όπως περιγεννητική ασφυξία/ περιγεννητικό στρες (10), εκλεκτική καισαρική τομή, πρόιμη σήψη κ.ά..
- ∴ Προοδευτική αναπνευστική δυσχέρεια σύντομα μετά τη γέννηση, με συνοδό γογγυσμό, εισολκές κατά την εισπνοή, κυάνωση και μειωμένους ή απόντες αναπνευστικούς ήχους.

∴ Χαρακτηριστικά ακτινογραφικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος.

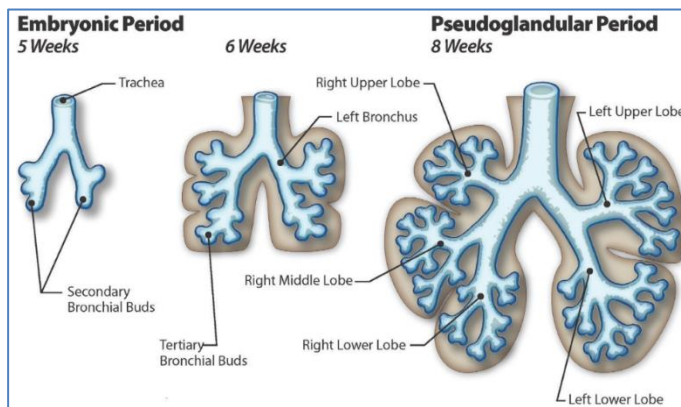
1.3. Τα στάδια ανάπτυξης των πνευμόνων

Υπάρχουν 5 στάδια ανάπτυξης των πνευμόνων ενδομήτρια. Οι πνεύμονες του εμβρύου αρχίζουν να αναπτύσσονται στις 22 - 25 ημέρες μετά την σύλληψη από την επιθηλιακή προβολή του πρωτογενούς εντέρου (11). Το πρώτο στάδιο, το **εμβρυονικό στάδιο**, περιλαμβάνει τις πρώτες 5-7 εβδομάδες μετά τη σύλληψη. Οι πρωτόγονοι πνεύμονες και οι δύο κύριοι βρόγχοι είναι παρόντες (**Εικόνα 1**).

Το επόμενο στάδιο ανάπτυξης καλείται **ψευδοαδενοειδές** και καλύπτει τις πρώτες 16 εβδομάδες κύησης, χαρακτηρίζεται από έντονη ανάπτυξη της βρογχικής μάζας και χαλαρή συλλογή συνδετικού ιστού. Το στάδιο αυτό της ανάπτυξης καταλήγει στο σχηματισμό όλων των κλάδων των αεραγωγών και την εμφάνιση λοβιακών σχηματισμών (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 1. Εμβρυονικό στάδιο

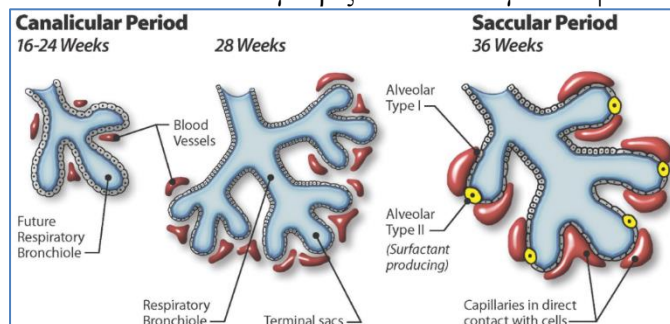


Εικόνα 2. Από το εμβρυονικό στάδιο στο ψευδοαδενοειδές στάδιο

ανάπτυξης το τελικού σάκου αρχίζει την 24^η εβδομάδα κύησης και επεκτείνεται μέχρι το τέλος της. Το σύστημα των αεραγωγών στο στάδιο της αυλοποίησης επεκτείνεται περαιτέρω και η επιφάνειά του αυξάνεται (**Εικόνα 3**).

Το τελικό στάδιο ονομάζεται **κυψελιδικό** αρχίζει την 36^η εβδομάδα κύησης και επεκτείνεται μέχρι και την παιδική. Στη διάρκεια αυτού του σταδίου αναγνωρίζονται ιστολογικά κυψελίδες και η κυψελιδική επιφάνεια αυξάνεται κατά γεωμετρικό τρόπο. Κατά το στάδιο της αυλοποίησης, η λοβιώδης αρχιτεκτονική του πνεύμονα ωριμάζει και αρχίζει η εμφάνιση τριχοειδών. Η αρχική διαφοροποίηση των πνευμονοκυττάρων τύπου II και η δημιουργία των πεταλωδών σωμάτων λαμβάνουν χώρα περί την 22^η - 24^η εβδομάδα κύησης.

Στη συνέχεια παρατηρείται το **στάδιο αυλοποίησης**, το οποίο καλύπτει την ηλικία κύησης μεταξύ 17 - 24 εβδομάδων, όπου χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενη διχοτόμηση των βρογχικών κλάδων και από την ανάπτυξη των τελικών και αναπνευστικών βρογχιολίων. Ο συνδετικός ιστός ελαττώνεται σε ποσότητα και ένας λοβώδους τύπου πνεύμονας αναγνωρίζεται με αύξηση της αιμάτωσης του πνεύμονα. Το **στάδιο της**



Εικόνα 3. Από το στάδιο αυλοποίησης στο στάδιο ανάπτυξης του τελικού σάκου

Την 23^η-24^η εβδομάδα κύησης εμφανίζεται στις κυψελίδες και ο ΕΠ. Κατά το στάδιο ανάπτυξης του τελικού σάκου, ακολουθεί προοδευτική λεπτόνωση του επιθηλίου και προβολή των επιπλέον τριχοειδών στο επικάλυπτον επιθήλιο. Κατά την 28^η εβδομάδα κύησης η αναπνευστική μεμβράνη είναι αρκετά ώριμη για την υποστήριξη της ζωής. Στις 32-36 εβδομάδες κύησης παρατηρείται γρήγορη ωρίμανση των πνευμονοκυττάρων τύπου II και προαγωγή της λειτουργικής ωριμότητας των πνευμόνων (12). Μετά την γέννηση η κυψελιδοποίηση αυξάνει τον αριθμό των κυψελίδων από 0-50.000.000 σε περισσότερες των 300.000.000 στην ενήλικη ζωή (11).

1.4. Επιφανειοδραστικός παράγοντας

Ο ΕΠ ελαττώνει την επιφανειακή τάση στις κυψελίδες, αυξάνει την ευενδοτότητα των πνευμόνων, ελαττώνει το έργο της αναπνοής, σταθεροποιεί τις κυψελίδες κατά την εκπνοή, παρεμποδίζοντας την ανάπτυξη ατελεκτασιών και τέλος, προκαλεί ομοιόμορφη έκπτυξη των κυψελίδων κατά την εισπνοή (13).

Ο ΕΠ καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των φυσιολογικών κυψελίδων. Στο έμβρυο, ωστόσο, οι κυψελίδες που αναπτύσσονται γεμίζουν με εμβρυϊκό πνευμονικό υγρό, το οποίο δεν συμβάλλει στην ανταλλαγή των αερίων. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, η παραγωγή ΕΠ αρχίζει στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II περί την 23^η - 24^η εβδομάδα κύησης. Ο ΕΠ αποτελείται στο 70-80% από φωσφολιπίδια [φωσφατιδυλοχολίνη (λεκιθίνη), φωσφατιδυλογλυκερόλη], στο 1-2% από πεπτιδία [δύο υδρόφοβα (SP-B και SP-C) και δύο υδρόφιλα (SP-A και SP-D)] και στο 10% από ουδέτερα λιπίδια (κυρίως χοληστερόλη). Η μέτρηση λεκιθίνης στο αμνιακό υγρό αποτελεί σημαντική μέθοδο εκτίμησης της εμβρυϊκής ωριμότητας. Η σχέση L/S (Lecithin-Sphingomyelin) 2:1 ή μεγαλύτερη δηλώνει ωριμότητα των πνευμόνων, ενώ η σχέση L/S 1,5:1 ή λιγότερο δηλώνει ανωριμότητα των πνευμόνων. Οι SP-A και SP-D εμπλέκονται στη ρύθμιση των φλεγμονωδών διεργασιών στον πνεύμονα (14,15). Η SP-B είναι απαραίτητη για το σχηματισμό κανονικών πεταλωδών σωμάτων στα κύτταρα τύπου II και συμμετέχει επίσης στην επεξεργασία της SP-C. Η SP-C είναι μια πρωτεΐνη που μπορεί να συνεργαστεί με το SP-B για να βελτιώσει την εναπόθεση και τη λειτουργία του ΕΠ μέσα στις κυψελίδες μειώνοντας την επιφανειακή τάση (16). Μέσα στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II, η σύνθεση ΕΠ ξεκινά με τη σύνθεση φωσφολιπιδίων στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ). Τα φωσφολιπίδια μεταφέρονται μέσω της συσκευής Golgi στα πεταλώδη σώματα. Έπειτα, σχηματίζεται σύμπλεγμα ΕΠ-λιποπρωτεϊνών (SP-A, SP-B, SP-C και φωσφολιπίδια) μέσα στα πεταλώδη σώματα στην επιφάνεια των κυττάρων τύπου II, τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνονται στις κυψελίδες με εξοκυττάρωση (17).

Το σύμπλεγμα ΕΠ-λιποπρωτεϊνών είναι σημαντικό καθώς μειώνει την επιφανειακή τάση στους μικρούς αεραγωγούς και τις κυψελίδες, γεγονός που εμποδίζει τόσο την κατάρρευση των κυψελίδων όσο και την είσοδο του διάμεσου υγρού στον κυψελιδικό χώρο (4). Τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II επαναπορροφούν το εκκρινόμενο σύμπλεγμα ΕΠ από τον κυψελιδικό χώρο. Τα μόρια ΕΠ ανακυκλώνονται με ενδοκυττάρωση σε πολυκυστικά σώματα και τελικά σε πεταλώδη σώματα. Αυτή η διαδικασία ανακύκλωσης ενδογενούς και εξωγενούς ΕΠ από τις κυψελίδες είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της δεξαμενής ΕΠ. Εκτός από τη μικρότερη ποσότητα ΕΠ, τα πρόωρα νεογνά έχουν επίσης μειωμένη δράση αυτού λόγω της σύνθεσής του (18).

1.5. Γενετική

Τα μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ σε σύγκριση με τα διζυγωτικά δίδυμα, ενώ αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ έχει επίσης αναφερθεί σε οικογένειες, υποστηρίζοντας έτσι μια υποκείμενη γενετική προδιάθεση (19).

Νεογνά με γενετικές αιτίες ανεπάρκειας ΕΠ μπορεί επίσης να παρουσιάσουν διαφορετικού βαθμού ΣΑΔ. Σπάνιες αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις του γονιδίου SP-B στο χρωμόσωμα 2 που προκαλούν ανεπάρκεια SP-B μπορεί να εμφανιστούν στη νεογνική περίοδο με σοβαρό ΣΑΔ και να εξελιχθούν σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (20).

Από την άλλη, γονιδιακές μεταλλάξεις SP-C στο χρωμόσωμα 8 (επικρατών χαρακτήρας) παρατηρούνται σε περίπου 0,1% του πληθυσμού και παρουσιάζονται κλινικά με διάμεση πνευμονοπάθεια, συνήθως μετά τον πρώτο μήνα της ζωής.

Το ΣΑΔ σχετίζεται επίσης με διαγραφές στην κασέτα δέσμευσης ATP στην υποοικογένεια A, μέλος 3 (ABCA-3), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16 (αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας). Ο μεταφορέας ABCA-3 είναι πρωτεΐνη φορέας των φωσφολιπιδίων του ΕΠ. Αν και περίπου το 4% του πληθυσμού φέρεται να έχει αυτή τη διαγραφή, η ακριβής επίπτωση θανατηφόρου ΣΑΔ στον νεογνικό πληθυσμό είναι άγνωστη (21,22).

1.6. Επιδημιολογία

Το ΣΑΔ επηρεάζει περίπου 40.000 νεογνά ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (23). Όπως αναφέραμε ανωτέρω, το ΣΑΔ είναι μια ασθένεια που επηρεάζει κυρίως τα πρόωρα νεογνά με αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την ΗΚ. Έτσι, τα πιο πρόωρα νεογνά κινδυνεύουν περισσότερο να αναπτύξουν ΣΑΔ, με την συχνότητά της να είναι 92% στα 24-25 εβδομάδων ΗΚ νεογνά, 88% στα 26-27 εβδομάδων ΗΚ, 76% στα 28-29 εβδομάδων ΗΚ, 57% στα 30-31 εβδομάδων ΗΚ, 12,3% στα 34 εβδομάδων ΗΚ, 6% στα 35 εβδομάδων ΗΚ και 2,2% στα 36 εβδομάδων ΗΚ (6,24).

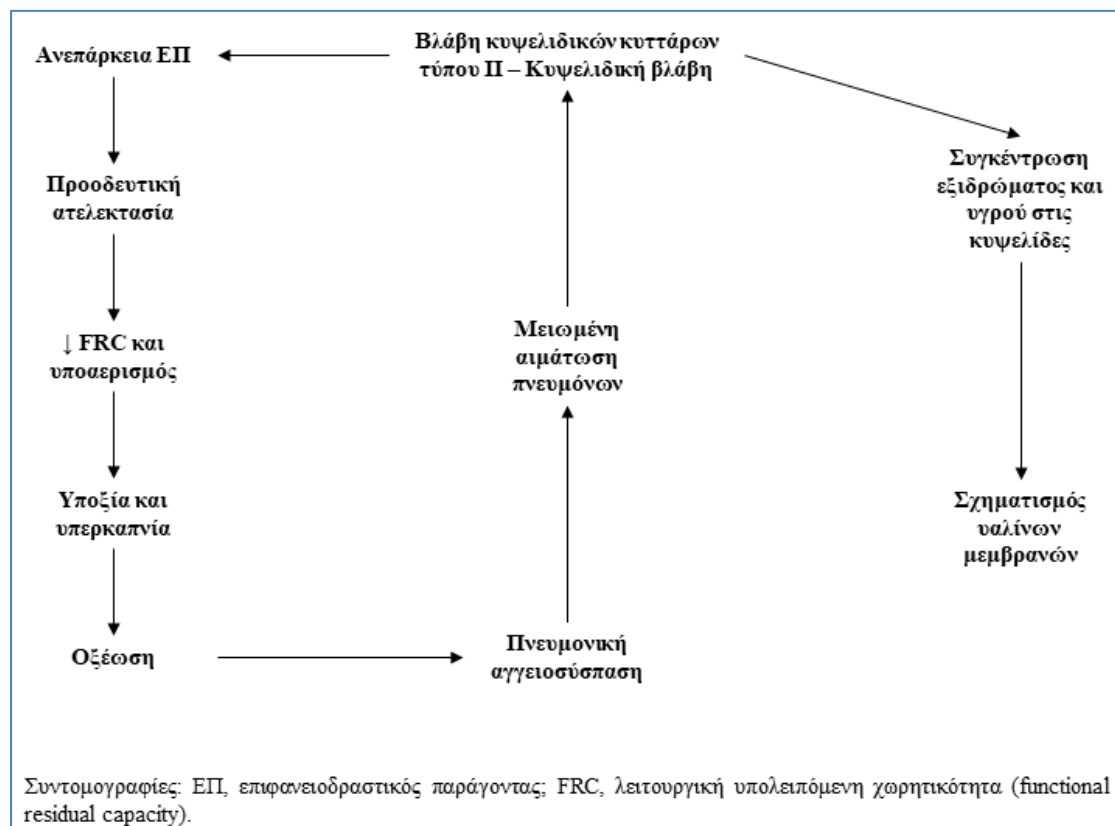
Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες, εκτός της προωρότητας, αποτελούν το άρρεν φύλλο, η λευκή φυλή, η καισαρική τομή πριν την συμπλήρωση της 39^{ης} εβδομάδας κύησης, ο διαβήτης της κύησης, η περιγεννητική ασφυξία, η δίδυμη κύηση (κυρίως το Β' δίδυμο), οι δυσπλασίες που προκαλούν υποπλασία πνευμόνων (πχ η διαφραγματοκήλη) και η οικογενής προδιάθεση. Η συχνότητα εμφάνισης στα αγόρια είναι μεγαλύτερη πιθανόν λόγω της δράσης των ανδρογόνων στα πνευμονοκύτταρα τύπου II, που οδηγεί στην καθυστερημένη παραγωγή ώριμου ΕΠ (25,26). Αναφορικά με την καισαρική τομή, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΣΑΔ αποδίδεται στην ελαττωμένη παραγωγή κατεχολαμινών ως απάντηση στο στρες και την καθυστερημένη αποβολή του πνευμονικού υγρού (27). Ο διαβήτης κύησης οδηγεί σε καθυστερημένη εμφάνιση της φωσφατιδυλογλυκερόλης για την σύνθεση του ΕΠ, ενώ η ινσουλίνη αναστέλλει την ωρίμανση των πνευμονοκυττάρων τύπου II (28). Όσον αφορά στη δίδυμη κύηση δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν το Β' δίδυμο έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΔ λόγω καθυστέρησης στην ωριμότητα των πνευμόνων ή λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου για υποξία (29).

Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΑΔ έχει μειωθεί τα τελευταία 50-60 χρόνια με την εισαγωγή της συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP), του συμβατικού αερισμού, του υψίσυχνου αερισμού και της θεραπείας αντικατάστασης ΕΠ (23). Ωστόσο, σύμφωνα με το Ίδρυμα March of Dimes, εξακολουθούν να πεθαίνουν 825 πρόωρα νεογνά κάθε χρόνο δευτεροπαθώς από ΣΑΔ (30).

1.7. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας

Το ΣΑΔ προκαλείται κυρίως από την ανεπάρκεια ΕΠ. Ο ΕΠ είναι ένα μόριο λιποπρωτεΐνης που αποτελείται από φωσφολιπίδια, ουδέτερα λιπίδια (χοληστερόλη) και επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες (SPs), οι οποίες είναι οι SP-A, SP-B, SP-C και SP-D (31). Το κύριο φωσφολιπίδιο είναι η διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη (dipalmitoyl phosphatidylcholine, DPPC), που ονομάζεται επίσης λεκιθίνη. Η φωσφατιδυλογλυκερόλη και η DPPC είναι δύο από τους δείκτες ωριμότητας των πνευμόνων που ελέγχονται από το αμνιακό υγρό. Κατά τη φάση της αυλοποίησης, τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II ξεκινούν να παράγουν και να αποθηκεύουν ΕΠ στις 22 εβδομάδες κύησης (23).

Η ανεπάρκεια του ΕΠ, που παρατηρείται σε νεογνά με ΣΑΔ, οδηγεί σε ατελεκτασίες με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ομοιόμορφης σχέσης αερισμού και αιμάτωσης (V/Q), που υπάρχει φυσιολογικά εντός των κυψελίδων, και την εμφάνιση ενδοπνευμονικής επικοινωνίας. Ως συνέπεια, η πνευμονική ροή αίματος παρακάμπτει τις κυψελιδικές μονάδες οδηγώντας σε υποξαιμία, υπερκαπνία και οξέωση. Η σοβαρή υποξαιμία οδηγεί σε μειωμένη παροχή οξυγόνου στους ιστούς, σε γαλακτική οξέωση (λόγω αναερόβιου μεταβολισμού), και σε μειωμένη παραγωγή αλλά και αυξημένη κατανάλωση του ήδη σχηματισμένου ΕΠ. Καθώς η ασθένεια επιδεινώνεται προοδευτικά, η υποξαιμία και η οξέωση οδηγούν σε πνευμονική αγγειοσύσπαση και αυξημένη πνευμονική αγγειακή αντίσταση, προκαλώντας δεξιά προς αριστερά ενδοκαρδιακή επικοινωνία μέσω του ωοειδούς τρήματος και του αρτηριακού πόρου. Αυτός ο καταρράκτης γεγονότων εντείνει την αναντιστοιχία V/Q στους πνεύμονες και ένα νεογνό μπορεί να γίνει αρκετά κυανωτικό και υποτασικό (**Εικόνα 4**) (32,33).



Εικόνα 4. Κύκλος της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας

Η μειωμένη αιμάτωση των πνευμόνων οδηγεί στην καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αγγείων των κυψελίδων σε 2 ώρες από τη γέννηση (34). Στη φάση της επαναιμάτωσης, λόγω της καταστροφής του ενδοθηλίου και των αγγείων δημιουργείται πνευμονικό οίδημα, το οποίο είναι πλούσιο σε λευκωματίνη, ινωδεσμίνη και ινωδογόνο. Η έξοδος πλάσματος και ινωδογόνου στο διάμεσο ιστό οδηγεί στη δημιουργία των υαλοειδών μεμβρανών σε διάστημα 10 ωρών από τη γέννηση (35). Η φάση αποκατάστασης αρχίζει 24 ώρες μετά, με την εμφάνιση μακροφάγων και ουδετεροφίλων στις κυψελίδες (36). Η επούλωση του ενδοθηλίου και η παραγωγή νέου ΕΠ αρχίζει σε 36-72 ώρες, ενώ η αναγέννηση των πνευμονοκυττάρων τύπου II είναι ορατή σε 48 ώρες (37).

Για νεογνά με μηχανικό αερισμό, μπορεί να προκύψουν επιπλέον συνέπειες, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για υψηλότερες πιέσεις στον αναπνευστήρα. Απαιτείται αυξημένη μέση πίεση των αεραγωγών (mean airway pressure, MAP) για να ανοίξουν οι κυψελίδες και να διατηρηθεί η κυψελιδική έκπτυξη. Εξαιτίας αυτής της αυξημένης πίεσης, μπορεί να προκύψουν ογκότραυμα και βαρότραυμα, προκαλώντας απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες επηρεάζουν την παραγωγή ΕΠ. Επιπλέον, η αυξημένη πίεση βλάπτει την ενδοθηλιακή επένδυση των κυψελίδων, προκαλώντας διαρροή πρωτεϊνών και δημιουργώντας μια ινώδη μήτρα (υαλίνη μεμβράνη), η οποία επιδεινώνει περαιτέρω τη νόσο (38-40).

Το ΣΑΔ μπορεί να εμφανιστεί λόγω ανεπαρκών ποσοτήτων ΕΠ που υπάρχουν κατά τη γέννηση ή αδυναμίας αναγέννησης αυτού με αρκετά γρήγορο ρυθμό για να αντισταθμιστεί η κατανάλωσή του. Άλλες ασθένειες μπορεί να προκαλέσουν ΣΑΔ, όπως παρατηρείται σε νεογνά διαβητικών μητέρων, λόγω της αναστολής της απελευθέρωσης ΕΠ. Επιπλέον, το ΣΕΜ μπορεί να απενεργοποιήσει τον ΕΠ, οδηγώντας επίσης στη νόσο (7).

1.8. Ιστοπαθολογία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας

Ιστορικά, το ΣΑΔ νεογνών ήταν γνωστό ως NYM, λόγω μιας ηωσινοφιλικής μεμβράνης που συνήθως καλύπτει τα τελικά βρογχόλια και τις κυψελίδες, όπως έχει δειχθεί σε αυτοψίες νεογνών με ΣΑΔ.

Μακροσκοπικά, ο πνευμονικός ιστός από νεογνά με ΣΑΔ φαίνεται παρόμοιος με τον ηπατικό ιστό. Η υαλίνη μεμβράνη που αναφέρθηκε παραπάνω αποτελείται από ινώδες, κυτταρικά υπολείμματα από το επιθήλιο του πνεύμονα, ερυθρά αιμοσφαίρια και λευκοκύτταρα (41).

Οι νεκρώσεις των επιθηλιακών κυττάρων είναι εμφανείς μικροσκοπικά μισή ώρα μετά τη γέννηση (42). Οι υαλοειδείς μεμβράνες, αποτελούμενες από ινική, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, ερυθρά αιμοσφαίρια και κυτταρικά υπολείμματα, φαίνονται αρχικά σε μερικά σημεία των πνευμόνων, αλλά σε 10 ώρες ανευρίσκονται σε όλα τα πνευμονικά πεδία (43).

1.9. Εκτίμηση των νεογνών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Δεδομένου ότι ο ορισμός του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών είναι ασαφής, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία απαιτούν μια συνολική εκτίμηση του προγεννητικού και του περιγεννητικού ιστορικού για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου, της κλινικής συμπτωματολογίας, των ακτινογραφικών ευρημάτων και τον εντοπισμό στοιχείων υποξαιμίας στην ανάλυση αερίων αίματος (17).

1.9.1. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα αποτελείται από μη ειδικά αναπνευστικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της ταχύπνοιας, της αναπέτασης των ρινικών πτερυγίων, του γογγυσμού, των εισολκών και της κυάνωσης, με μειωμένη είσοδο αέρα κατά την ακρόαση (17). Ως ταχύπνοια ορίζεται η αναπνευστική συχνότητα >60 αναπνοών/ λεπτό. Τα νεογνά 26-28 εβδομάδων ΗΚ μπορεί να φτάσουν τις 60-80 αναπνοές/ λεπτό, ενώ τα >32 εβδομάδων κήσης τις 100 -120 αναπνοές / λεπτό. Τα νεογνά <1000 gr μπορεί να εμφανίσουν και άπνοιες (44). Οι εισολκές είναι αποτέλεσμα της συμμετοχής των επικουρικών αναπνευστικών μυών προς αύξηση των ενδοθωρακικών πιέσεων με στόχο την έκπτυξη των μη ευένδοτων πνευμόνων. Ο γογγυσμός προκαλείται από την σύσπαση του διαφράγματος με την ταυτόχρονη σύγκλειση της γλωττίδας, δημιουργώντας θετική τελο-εκπνευστική πίεση με στόχο τη διατήρηση της λειτουργικής υπολοιπόμενης χωρητικότητας και την ανταλλαγή των αερίων κατά την εκπνοή (45).

Η αναπνευστική δυσχέρεια εμφανίζεται αμέσως μετά τη γέννηση ή λίγες ώρες μετά (μέσα στις πρώτες έξι ώρες), η οποία επιδεινώνεται προοδευτικά τις πρώτες 2 ημέρες ζωής. Αν δεν παρουσιαστούν επιπλοκές βελτιώνεται σταδιακά σε 2-4 ημέρες λόγω της έναρξης παραγωγής ενδογενούς ΕΠ, της σταδιακής μείωσης των αναγκών σε οξυγόνο και ακολουθεί η αποδέσμευση του νεογνού σε μία εβδομάδα. Αν η νόσος επιπλακεί, η ανάρρωση καθυστερεί ακόμα και μήνες. Αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο λόγω προοδευτικής υποξίας και αναπνευστικής ανεπάρκειας (17).

Η υποξία και η οξέωση οδηγούν σε μειωμένη καρδιακή παροχή λόγω ελάττωσης της συστατικότητας του μυοκαρδίου. Η απώλεια υγρών στον υποδόριο ιστό και τους πνεύμονες οδηγούν στην ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η αστάθεια του καρδιοκυκλοφορικού με την εμφάνιση υπότασης και ταχυκαρδίας (>180 σφίξεις/ λεπτό) (46). Ένα σημαντικό πρόβλημα που μπορεί να εμφανιστεί από το καρδιοκυκλοφορικό σύστημα, είναι ο αιμοδυναμικά σημαντικός ανοικτός αρτηριακός πόρος. Η αύξηση της συστηματικής πίεσης με τη συνοδό μείωση των αντιστάσεων της πνευμονικής αρτηρίας στη φάση βελτίωσης έχουν ως αποτέλεσμα τη μεγάλη ροή αίματος από αριστερά προς τα δεξιά μέσω του ανοικτού αρτηριακού πόρου (47).

Η υποξία, η οξέωση και η υπερκαπνία που εμφανίζονται στα νεογνά με ΣΑΔ επιτείνουν την απώλεια αυτορύθμισης των αγγείων του εγκεφάλου που έχουν τα πρόωρα νεογνά, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για ενδοκοιλιακή αιμορραγία και περικολιακή λευκομαλάκυνση (48).

Όσον αφορά στο γαστρεντερικό σύστημα, τα νεογνά με ΣΑΔ μπορεί να εμφανίσουν εικόνα ειλεού, με απόντες εντερικούς ήχους, καθυστέρηση αποβολής μηκωνίου και παραμονή γαστρικών υπολοίπων (49).

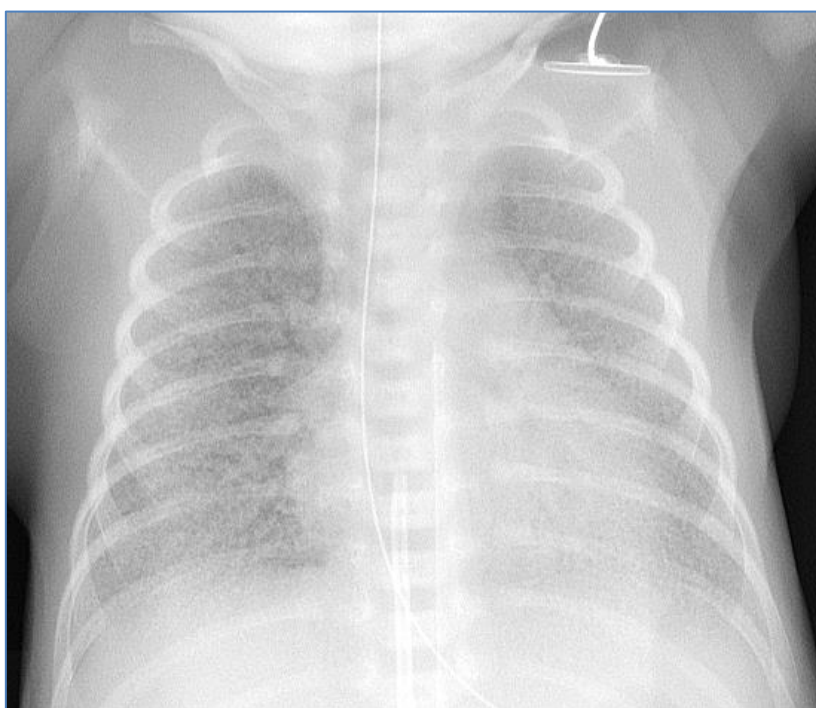
Τέλος, από το ουροποιητικό σύστημα, η υποξία, η οξέωση, η υπερκαπνία και η υπόταση οδηγούν στη μειωμένη αιματική ροή στις νεφρικές αρτηρίες, στην αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και στην παράδοξη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Έτσι, τα νεογνά με ΣΑΔ μπορεί να παρουσιάσουν ολιγουρία (<1-1,5 ml/kg/h), υπερνατρίαμία, υπερκαλιαιμία, αύξηση ουρίας και περιφερικό οίδημα. Στη φάση βελτίωσης παρατηρείται αύξηση της διούρησης, η οποία μάλιστα αρχίζει να είναι εμφανής λίγες ώρες πριν την κλινική βελτίωση της νόσου (50,51).

1.9.2. Ακτινογραφία θώρακα

Τα παθολογικά ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακα για το ΣΑΔ περιλαμβάνουν την ομοιογενή πνευμονική νόσο με διάχυτη ατελεκτασία, που κλασικά περιγράφεται ότι έχει μία δικτυοκοκκώδη εμφάνιση δίκην υάλου με αεροβρογχόγραμμα (**Εικόνα 5**), καθώς και μειωμένο

όγκο πνευμόνων. Ο συνδυασμός της εικόνας αέρα-παρεγχύματος που σχηματίζεται μεταξύ μικροκυψελιδικών ατελεκτασιών με τους μεγαλύτερους αεραγωγούς γεμάτους με αέρα δημιουργεί την κλασική εμφάνιση αεροβρογχογράμματος (17). Το ΣΑΔ μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 βαθμούς ανάλογα με τα ακτινογραφικά ευρήματα:

1. **1^ο βαθμού ΣΑΔ:** ήπια δικτυοκοκκώδης εμφάνιση των πνευμόνων – περιορισμένο αεροβρογχόγραμμα.
2. **2^ο βαθμού ΣΑΔ:** αύξηση συνολικής δικτυοκοκκώδους εμφάνισης του πνεύμονα, πιο έντονο αεροβρογχόγραμμα, λιγότερο σαφή τα χείλη της καρδιάς.
3. **3^ο βαθμού ΣΑΔ:** αύξηση πνευμονικής αδιαφάνειας και αεροβρογχογράμματος, εξάλειψη καρδιακών ορίων και ορίων διαφράγματος.
4. **4^ο βαθμού ΣΑΔ:** πλήρως αδιαφανείς πνεύμονες – πλήρης εξάλειψη ορίων μεταξύ καρδιάς και μεσοπνευμονίου.



Εικόνα 5. Ακτινογραφία θώρακος μία ημέρα μετά τη γέννηση ενός αγοριού 29⁺³ εβδομάδων ηλικίας κύησης που εμφάνισε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Φαίνεται η δικτυοκοκκώδης εμφάνιση και το αεροβρογχόγραμμα.

1.9.3. Ανάλυση αρτηριακών αερίων αίματος

Η ανάλυση των αρτηριακών αερίων αίματος μπορεί να δείξει υποξαιμία που ανταποκρίνεται στην χορήγηση οξυγόνου και υπερκαπνία. Διαδοχικές μετρήσεις αερίων αίματος μπορεί να δείξουν στοιχεία επιδεινούμενης αναπνευστικής και μεταβολικής οξέωσης, συμπεριλαμβανομένης της γαλακτικής οξέωσης σε νεογνά με επιδεινούμενο ΣΑΔ (17).

Η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αρτηριακό αίμα δείχνει το βαθμό οξυγόνωσης του αίματος. Το αρτηριο-κυψελιδικό πηλίκο (a/A PO₂), η αρτηριο-κυψελιδική διαφορά του οξυγόνου και ο δείκτης οξυγόνωσης (Oxygen Index-OI) χρησιμοποιούνται για την βαρύτητα και την πρόγνωση των πνευμονικών νόσων. Όπως αναφέραμε ανωτέρω, στα νεογνά με ΣΑΔ η

μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αρτηριακό αίμα είναι αυξημένο (υπερκαπνία). Τέλος, το pH σε μη αντιρροπούμενη αναπνευστική δυσχέρεια/ ανεπάρκεια είναι χαμηλό, λόγω της αναπνευστικής, αλλά και της μεταβολικής οξέωσης (52).

1.9.4. Άλλες παρακλινικές εξετάσεις

Ένα υπερηχογράφημα καρδιάς μπορεί να αναδείξει την παρουσία ανοιχτού αρτηριακού πόρου (ΑΑΠ), κατάσταση η οποία μπορεί να περιπλέξει την κλινική πορεία του ΣΑΔ. Ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος μπορεί να παρουσιάσει ενδείξεις αναιμίας και μη φυσιολογικό αριθμό λευκοκυττάρων, υποδηλώνοντας λοίμωξη (17).

1.9.5. Downes Score

Ο Downes και συν. (53) το 1970 παρουσίασαν ένα σκορ σταδιοποίησης της βαρύτητας του ΣΑΔ, το οποίο αποτελείται από μία σειρά κλινικών αξιολογήσεων, όπως του αναπνευστικού ρυθμού, της ύπαρξης κυάνωσης των χειλέων και του στοματικού βλεννογόνου, των εισολκών (μεσοπλευρίων, υποχονδρίων, σφαγής), της ύπαρξης γογγυσμού και της μείωσης της εισόδου αέρα στους πνεύμονες κατά την ακρόαση (**Εικόνα 6**).

Η κατάταξη του ΣΑΔ σε ήπιο/ μέτριο και σοβαρό με τη χρήση του Downes Score είναι η ακόλουθη:

- ∴ Σκορ < 4: χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια
- ∴ Σκορ = 4-7: ήπια/ μέτρια αναπνευστική δυσχέρεια
- ∴ Σκορ > 7: σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια (53)

TABLE 1. Clinical Respiratory Distress Scoring System

Score	0	1	2
Respiratory rate (per min.)	60	60-80	>80 or apneic episode;
Cyanosis	None	In air	In 40% O ₂
Retractions	None	Mild	Moderate to severe
Grunting	None	Audible with stethoscope	Audible without stethoscope
Air entry* (crying)	Clear	Delayed or decreased	Barely audible

The RDS score is the sum of the individual scores for each of the five observations.
* Air entry represents the quality of inspiratory breath sounds as heard in the mid-axillary line.

Εικόνα 6. Το Downes Score όπως δημοσιεύτηκε πρώτη φορά το 1970 στο περιοδικό *Clinical Pediatrics*

1.9.6. SNAP-PE Score

Ο Richardson και συν. (54) το 1993 ανέπτυξαν το Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP). Το SNAP είναι ένα σύστημα εκτίμησης οξέων διαταραχών της φυσιολογίας και των περιγεννητικών συμβαμάτων των νεογνών. Καθιερώθηκε ως προγνωστικός δείκτης της νοσηρότητας και θνησιμότητας των νεογνών που νοσηλεύονται στις ΜΕΝΝ και συμπεριλαμβάνει 34 συνήθως διαθέσιμα ζωτικά σημεία και αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων. Το SNAP επεκτάθηκε το 1998 στο SNAP-PE (**Εικόνα 7**) και το 2001 από τον ίδιο τον Richardson και συν. (55) σε SNAP II with Perinatal extension (SNAP-PE II), το οποίο περιλαμβάνει 6 παραμέτρους αξιολόγησης και 3 μεταβλητές της περιγεννητικής περιόδου, που είναι το ΒΓ, το Apgar Score και το μικρό βάρος για την ηλικία κύησης. Υπολογίζεται με το ηλεκτρονικό σύστημα Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) το πρώτο 12ωρο εισαγωγής του νεογνού στη Μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (ΜΕΝΝ) (56).

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

Perinatal Extension

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

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

Εικόνα 7. SNAP-PE Score

1.9.7. Δείκτης Carrico (PaO₂/FiO₂)

Ο δείκτης Carrico είναι ο λόγος PaO₂/FiO₂ και έχει αποδειχθεί ένας αξιόπιστος δείκτης νοσηρότητας και θνητότητας στη συγγενή διαφραγματοκήλη και την περικοιλιακή αιμορραγία (57,58). Ο λόγος αυτός έχει αποτελέσει συστατικό νεογνικών και παιδιατρικών προγνωστικών σκορς για θνητότητα στους αντίστοιχους πληθυσμούς (59,60). Είναι μια επεμβατική παράμετρος, αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μια δοκιμασία που γίνεται παρά τον ασθενή και μπορεί να γίνει σε αεριζόμενα και μη αεριζόμενα νεογνά (61). Σχετικά με τη χρήση του δείκτη σε παθήσεις του αναπνευστικού, ο Narayanan και συν. (61) μέτρησαν το λόγο PaO₂/FiO₂ σε 200 νεογνά με ΣΕΜ στις 6, 12 και 24 ώρες ζωής και έδειξαν πως ο λόγος PaO₂/FiO₂ < 200 μπορεί να προβλέψει την από κάθε αίτιο θνητότητα σε νεογνά με ΣΕΜ, με 94,1% ευαισθησία και 96,6% ειδικότητα.

2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ

Στο 15% των τελειόμηνων (>37 εβδομάδων) και στο 29% των όψιμων πρόωρων νεογνών (35-36 εβδομάδων) που διακομίζονται σε ΜΕΝΝ παρατηρείται αυξημένη νοσηρότητα του αναπνευστικού συστήματος (62).

Όπως αναφέραμε ανωτέρω, το ΣΑΔ παρατηρείται κυρίως στα πρόωρα νεογνά και οφείλεται στην ανωριμότητα των πνευμόνων και τη ελαττωμένη παραγωγή και έκκριση ΕΠ, που οδηγούν σε ατελεκτασία, διαταραχή αερισμού/ αιμάτωσης και υποαερισμό με αποτέλεσμα υποξαιμία και υπερκαπνία. Η συνοδός αναπνευστική και μεταβολική οξέωση προκαλούν σύσπαση των πνευμονικών αγγείων, εξασθένιση της ακεραιότητας του πνευμονικού ενδοθήλιου και επιθήλιου που καταλήγει σε διαφυγή πνευμονικού εξιδρώματος και σχηματισμό υαλίνων μεμβρανών (24,63). Η σχετική ανεπάρκεια του ΕΠ μειώνει την ενδοτικότητα των πνευμόνων και την λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, με αποτέλεσμα την αύξηση του νεκρού χώρου. Η υποξία, η οξέωση, η υποθερμία, η υπόταση και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την παραγωγή ή/ και έκκριση του ΕΠ. Το βαρότραυμα και το ογκότραυμα στους δομικά ανώριμους πνεύμονες των πρόωρων νεογνών καθώς και η τοξικότητα του οξυγόνου που προκαλεί εισροή φλεγμονωδών κυττάρων, επιτείνουν τον αγγειακό τραυματισμό οδηγώντας σε βρογχοπνευμονική δυσπλασία (ΒΠΔ) (63).

Άμεσες επιπλοκές του ΣΑΔ είναι τα σύνδρομα διαφυγής αέρα (πνευμομεσοθωράκιο, πνευμοπερικάρδιο, ενδιάμεσο πνευμονικό εμφύσημα, πνευμοθώρακας), η άπνοια, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, ο ανοικτός αρτηριακός πόρος με διαφυγή αίματος από αριστερά προς τα δεξιά, που είναι πιθανότερο να συμβεί μετά τη χορήγηση ΕΠ, η πνευμονική αιμορραγία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η διάτρηση του εντέρου και οι πιθανές λοιμώξεις που αναπτύσσονται λόγω των παρεμβάσεων που λαμβάνουν χώρα. Απώτερες επιπλοκές αποτελούν η ΒΠΔ, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (retinopathy of prematurity, ROP), καθώς και νευρολογικές διαταραχές, οι οποίες συσχετίζονται με τον βαθμό της προωρότητας, την ενδοκοιλιακή αιμορραγία, την περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και την παρουσία υποξίας και λοιμώξεων (63).

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (intraventricular hemorrhage, IVH), παρατηρείται στο 20-40% των πρόωρων νεογνών και σε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό σε εκείνα τα πρόωρα νεογνά που χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Πνευμονική αιμορραγία έχει παρατηρηθεί σε νεογνά με ΣΑΔ, ειδικά μετά τη χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα (64).

Γνωρίζουμε ότι κατά την εξέλιξη του ΣΑΔ και την αντιμετώπισή του, τη χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα και τη μηχανική υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος, παρατηρείται ενεργοποίηση του μηχανισμού της αιμόστασης (65-69).

Ο ιστικός παράγων (TF – tissue factor) είναι ο βασικός in vivo ενεργοποιητής της πήξης και συμμετέχει σε διάφορα μοντέλα φλεγμονής. Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στους ενήλικες (ARDS – acute respiratory distress syndrome) και στα νεογνά (RDS – respiratory distress syndrome) έχει παρόμοια παθοφυσιολογία, όπως τη συσσώρευση φλεγμονωδών μεσολαβητών στο μικροκυψελιδικό χώρο, τη διαπύδηση των ουδετερόφιλων σε αυτόν, τη συσχέτιση της βαρύτητας του συνδρόμου με τον αριθμό τους και τη δημιουργία υαλίνων μεμβρανών στον κυψελιδικό χώρο που προκύπτουν από την εναπόθεση ινικής, το τελικό παράγωγο του πηκτικού μηχανισμού (70).

Παράλληλα, μελέτες έδειξαν ότι η θρομβίνη, πρωτεΐνη της κοινής οδού πήξης, μπορεί να επάγει την έκφραση του CTGF (connective tissue growth factor). Έχοντας λάβει υπόψη το προθρομβωτικό μικροκυψελιδικό περιβάλλον των νεογνών με ΣΑΔ και το γεγονός ότι τα

ουδετερόφιλα μπορούν να εκφράσουν αλλά και να παράγουν λειτουργικό ιστικό παράγοντα, μελετήθηκε η ικανότητα των ουδετερόφιλων να εκφράζουν TF στον κυψελιδικό χώρο κατά την εξέλιξη της νόσου (66,69). Επίσης, έχει διερευνηθεί η σχέση της έκφρασης TF και CTGF στα νεογνά με ΒΠΔ και παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση TF και CTGF στα νεογνά που εκδήλωσαν ΒΠΔ σε σχέση με τα νεογνά με ΣΑΔ (71).

Σε πρόωρα νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ, αναφέρονται εξωαγγειακές και ενδοαγγειακές εναποθέσεις ινώδους που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης. Αυτή η ενεργοποίηση μπορεί να οδηγήσει στην κατανάλωση παραγόντων πήξης, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, πρωτεΐνης C (PC), ελεύθερης πρωτεΐνης S (f-PS) και αντιθρομβίνης (AT). Η ίδια η ινική ξεκινά την ινωδολυτική δραστηριότητα που υποβαθμίζει την ινική σε Δ-διμερή (72,73). Τα πρόωρα νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ έχουν υψηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων αντιγόνου του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) από τα νεογνά με ήπια έως μέτρια νόσο εντός 6 έως 12 ωρών από τη γέννηση. Ωστόσο, η δραστηριότητα του πλασμινογόνου και της πλασμίνης και των προϊόντων αποδόμησης της ινικής δεν συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου (72). Σε νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ, η ενεργοποίηση της πήξης, η ινωδολυση και η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος κινίνης-καλλικρεΐνης παρατηρούνται από τον αυξημένο σχηματισμό του συμπλέγματος TAT III, τις υψηλές συγκεντρώσεις του tPA στο πλάσμα και την αυξημένη δραστηριότητα της καλλικρεΐνης στο πλάσμα εντός 6 έως 12 ωρών από τον τοκετό (65). Ο Yurdakok και συν. (74–76) αναφέρουν ότι τα πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ δεν έχουν καμία σημαντική αλλαγή όσον αφορά στο ινωδογόνο, την PC, την PS, την AT, και το σύμπλεγμα TAT τις πρώτες 6 ώρες μετά τη γέννηση και καταλήγει ότι δεν υπάρχει εκτεταμένη ενδοαγγειακή πήξη στα πρώτα στάδια του ΣΑΔ. Η ίδια ομάδα υποδεικνύει ότι η σφαιρική ινωδολυτική ικανότητα είναι σημαντικά χαμηλότερη στο πρώιμο ΣΑΔ (77). Η κατεσταλμένη ινωδολυτική δραστηριότητα που σχετίζεται με τη σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου φαίνεται επίσης από τη χαμηλή δραστηριότητα του tPA σε δείγματα πλύσης (78).

Ο Peters και συν. (79) αναφέρουν ότι τα πολύ χαμηλά επίπεδα AT συνδέονται με κακή έκβαση σε νεογνά με ΣΑΔ. Μια προοπτική μελέτη σε 81 πρόωρα νεογνά έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα της AT είναι ιδιαίτερα υποδηλωτικά για ΣΑΔ σε πρόωρα νεογνά < 30 εβδομάδων ΗΚ (80). Ο Schmidt και συν. (81) αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα TAT και χαμηλότερες δραστηριότητες AT σε νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα ευρήματα συνάδουν με αυξημένο σχηματισμό θρομβίνης με αποτέλεσμα την κατανάλωση της AT (82). Τέλος, ο Buyukinan και συν. (83) έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα TAT και PF1 + 2 και η μειωμένη δραστηριότητα της AT, που δείχνουν ενεργοποίηση του συστήματος της πήξης με αποτέλεσμα την κατανάλωση παραγόντων πήξης κατά τη διάρκεια του ΣΑΔ δεν περιορίζεται μόνο στην ενεργό περίοδο της νόσου, αλλά στην πραγματικότητα συνεχίζουν και μετά την εξαφάνιση των συμπτωμάτων για τους επόμενους 6 μήνες.

Σήμερα, η πρόωμη χορήγηση ΕΠ και η ελάχιστη επεμβατική υποστήριξη του αναπνευστικού, με μεθόδους όπως η Less Invasive Surfactant Administration (LISA) και η Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) ή η Nasal Bi-level Positive Airway Pressure (N-BiPAP) αντιστοίχως, έχουν μειώσει αρκετά την ιστική βλάβη που παρατηρούνταν παλαιότερα (84,85). Ωστόσο, δεν έχουν μελετηθεί οι διαταραχές της αιμόστασης σε νεογνά με ΣΑΔ μετά την εισαγωγή των τελευταίων αυτών μεθόδων αντιμετώπισής του.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Το αιμοστατικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο προστατευτικό μονοπάτι κατά της αιμορραγίας, που ξεκινά μόλις συμβεί ένας ενδοθηλιακός τραυματισμός και απελευθερώνεται ο ΤF. Ο σχηματισμός ενός ισχυρού θρόμβου που προκαλείται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ινωδογόνο στοχεύει να σταματήσει την αιμορραγία. Επιπλέον, το αιμοστατικό σύστημα είναι προστατευτικό έναντι του υπερβολικού σχηματισμού και εναπόθεσης ινικής, κυρίως από την ανασταλτική λειτουργία της αντιθρομβίνης και της PC. Η ινωδόλυση είναι ένας πρόσθετος προστατευτικός μηχανισμός σχετικά με τη σωστή λύση του θρόμβου. Το αιμοστατικό σύστημα εμποδίζει τόσο την αιμορραγία όσο και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια με έναν πολύπλοκο αλλά καλά ισορροπημένο τρόπο, ο οποίος επεκτείνεται εξίσου από την πρόωμη νεογνική περίοδο στη μετέπειτα παιδική και ενήλικη ζωή (86).

Οι αιμορραγικές διαταραχές είναι σπάνιες στο συνολικό νεογνικό πληθυσμό, αλλά όπως παρατηρείται συνήθως μεταξύ των νοσηλευόμενων νεογνών αποτελούν μεγάλη πρόκληση για το θεράποντα ιατρό. Η συχνότητα των αιμορραγικών διαταραχών στη νεογνική περίοδο φτάνει το 0,3% (87). Παρόλο που η θρομβοπενία είναι η πιο κοινή αιτία διαταραχών που σχετίζονται με την πρωτογενή αιμόσταση, αιμορραγική τάση παρατηρείται εξίσου σε δυσλειτουργία του αιμοστατικού μηχανισμού πέραν του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων. Σημαντική ή μικρή αιμορραγία εμφανίζεται σε νοσηλευόμενα νεογνά κυρίως δευτεροπαθώς λόγω επίκτητων και όχι συγγενών διαταραχών της αιμόστασης (88). Δεδομένου ότι η συγγενής ανεπάρκεια παραγόντων πήξης είναι σπάνια, αιτιολογικοί παράγοντες επίκτητης ανεπάρκειας της πήξης στις ΜΕΝΝ, έχουν αναδειχθεί η ηπατική ανεπάρκεια ή η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) (disseminated intravascular coagulation, DIC) λόγω σηψαιμίας ή ασφυξίας. Κατά συνέπεια, η σωστή διάγνωση της υποκείμενης αιτίας είναι επιτακτική, καθώς η λανθασμένη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή θεραπεία με σοβαρές κλινικές επιπτώσεις (89). Το γεγονός ότι η αιμόσταση στα νεογνά είναι ακόμη ανώριμη και διαφέρει σημαντικά από εκείνη των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων, περιπλέκει τη διαφορική διάγνωση. Ειδικότερα, τα επίπεδα των προπηκτικών πρωτεϊνών στο πλάσμα είναι χαμηλά στα νεογνά, εκτός από εκείνα των παραγόντων V, VIII, XIII (FV, FVIII, FXIII) και του παράγοντα von Willebrand (vWF) που φτάνουν σχεδόν τις τιμές των ενηλίκων (90–92). Τα φυσικά αντιπηκτικά είναι μειωμένα εκτός από την α-μακροσφαιρίνη που είναι σημαντικά αυξημένη. Η δραστηριότητα του συστήματος πλασμίνης/ πλασμινογόνου προστίθεται στη μειωμένη ικανότητα ινωδόλυσης αν και οι εξαρτώμενες από βιταμίνη K πρωτεΐνες πήξης και η ικανότητα παραγωγής θρομβίνης εξασφαλίζουν μία ισορροπημένη νεογνική αιμόσταση (88,93).

Η βέλτιστη διάγνωση και διαχείριση των διαταραχών της πήξης εξαρτάται από την έγκαιρη εκτίμηση των κλινικών συμπτωμάτων και την κατάλληλη αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Η αιμορραγία σε ένα υγιές νεογνό υποδηλώνει μια υποκείμενη συγγενή διαταραχή της πήξης ή ένα ποσοτικό έλλειμμα του πηκτικού μηχανισμού, ενώ ένα άσυχον πρόωρο νεογνό είναι πιο πιθανό να πάσχει από επίκτητη διαταραχή της πήξης, όπως η ΔΕΠ. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό θα μπορούσε να είναι ενδεικτικό συγγενούς ανεπάρκειας κάποιου παράγοντα πήξης, ενώ οι μαιευτικές επιπλοκές και συμβάματα κατά τον τοκετό μπορεί επίσης να επηρεάσουν το αιμοστατικό σύστημα του εμβρύου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της πήξης και την εμφάνιση ΔΕΠ. Τέλος, η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται στη μητέρα

παρεμβαίνοντας στο μεταβολισμό της βιταμίνης Κ, συνδέεται έντονα με αιμορραγικά επεισόδια στη νεογνική περίοδο (**Πίνακας 1**) (94,95).

Πίνακας 1. Πιθανά αίτια αιμορραγίας σύμφωνα με το οικογενειακό, το μαιευτικό, το περιγεννητικό και το μεταγεννητικό ιστορικό.	
Οικογενειακό ιστορικό	Κληρονομική αιμορραγική διαταραχή
Ιστορικό μητέρας	Χοριοαμνιονίτιδα Σύνδρομο HELLP
Φαρμακευτική αγωγή μητέρας	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ Βαρφαρίνη
Μαιευτικά/ περιγεννητικά συμβάματα	Προδρομικά αγγεία Αποκόλληση πλακούντα Προδρομικός πλακούντας Ατύχημα κατά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου Εμβρυομητρική μετάγγιση TTTS
Νεογνό	Συγγενείς λοιμώξεις Ενδοκράνια αιμορραγία Κεφαλαιμάτωμα Υπαραχνοειδής αιμορραγία Αιμολυτική νόσος νεογνού Θρομβοπενία επαγόμενη από την ηπαρίνη Πολυκυτταραιμία/ υπεργλοιότητα IUGR

HELLP: Hypertension, elevated liver enzymes, low platelets – υπέρταση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια, IUGR: Intrauterine growth restriction – ενδομήτρια καθυστέρηση στην αύξηση, TTTS: Twin to twin transfusion syndrome – σύνδρομο υποκλοπής

Όσον αφορά τις εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο των διαταραχών της αιμόστασης, πρέπει να συμπεριληφθεί ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time, aPTT), ο χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time, PT) ή ο διεθνής κανονικοποιημένος λόγος (international normalized ratio, INR), η γενική αίματος μαζί με τον αριθμό των αιμοπεταλίων, το ινωδογόνο και τα Δ-διμερή (96). Τιμές αναφοράς αντί για φυσιολογικές τιμές που αφορούν συστατικά πήξης σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά έχουν δημοσιευθεί από λίγους ερευνητές ανάλογα με την ΗΚ. Ωστόσο, ιδρυματικές τιμές αναφοράς έχουν θεσπιστεί βάση συγκεκριμένων ρυθμίσεων αντιδραστηρίων και αναλυτών, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ερευνητικών κέντρων. Τα τελευταία καθιστούν τις τιμές αναφοράς μη εύχρηστες για άλλα ιδρύματα (**Πίνακας 2**). (97–102)

Πίνακας 2. Τιμές αναφοράς παραμέτρων της πήξης και της ινωδόλυσης σε υγιή τελειόμηνα, πρόωρα, SGA και AGA νεογνά.

	SGA τελειόμηνα νεογνά (n=90), Mean ± SD*	AGA τελειόμηνα νεογνά (n=98), Mean ± SD*	SGA πρόωρα νεογνά (n=68), Mean ± SD**	AGA πρόωρα νεογνά (n=71), Mean ± SD**	Τιμές αναφοράς για υγιή τελειόμηνα νεογνά
INR	1,3±0,21	1,23±0,15	1,35±0,22	1,32±0,20	1,26 (1,15-1,35)α
PT (sec)	16,2±2,4	15,5±1,4	16,6±2,1	16,4±1,98	15,6 (14,4-16,4)α
APTT (sec)	44±8	42±6,6	51±11	51±12	38,7 (34,3-44,8)α
Ινωδογόνο (mg/dL)	184±55	185±86	158±46	183±80	2,80 (1,92-3,74)α
IIc (%)	42±8	43±7	37,6±6,5	37,2±9	54 (41-69)α
Vc (%)	67±25	73±24	61±22	62±20,4	81 (64-103)α
VIIc (%)	64±19	67±18	61,2±20,5	68,8±23,7	70 (52-88)α
VIIIc (%)	238±167	212±158	142±80	116±57	182 (105-329)α
IXc (%)	37±15	39±13,6	32±22	28±11	48 (35-56)α
Xc (%)	42±10	43,8±10	41,2±9,7	41,5±10	55 (46-67)α
XIc (%)	45,2±17	45±17	33,5±14,2	30,5±11,0	30 (7-41)α
XIIc (%)	55±24	65±30	50±22	47±24	58 (43-80)α
AT Act (%)	53±17	51±12	37,2±11,0	39,0±13,7	76 (58-90)α
Πρωτεΐνη C Act (%)	31±9	31±8	24±8	24±9	28,2 (14-42)‡
Ελεύθερη πρωτεΐνη S Act (%)	34,7±8	37,8±6,8	31,5±9,0	31,1±5,9	36 (28-47)α
APCr	2,24±0,47	2,21±0,27	2,3±0,30	2,2±0,34	1,13±0,22§
tPA (ng/ml)	12,2±7,7	8,5±3,9	13,8±8,2	11,4±7,0	9,6 (5-18,9)†
PAI-1 (ng/ml)	63±35	67±33	55,3±24,4	46±24	6,4 (2-15,1) (U/ml)†
VWF Ag (%)	210±85	219±71	202±64	193±59	153±67 (U/ml)†

Act: activity - δραστηριότητα, Ag: antigenic value – αντιγονική τιμή, AGA: appropriate for gestational age – κατάλληλο για την ηλικία κύησης, APCr: Activated protein C resistance – αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, aPTT: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, c: coagulant activity

– δραστηριότητα πηκτικού παράγοντα, PT: χρόνος προθρομβίνης, SGA: small for gestational age – μικρό για την ηλικία κύησης, tPA: ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, VWF: παράγοντας von Willebrand.

*Mitsiakos G. et al. Thrombosis Research. 2009;124:288–291.(101)

**Mitsiakos G. et al. Thrombosis Research. 2010;126:103–106.(102)

□Monagle P. et al. Thrombosis and Haemostasis. 2006;95:362-372.(97)Values: Median (IQR)

‡Reverdiau-Moalic P. et al. Blood. 1996;88:900–906.(99)Values: Median (IQR)

§Sifontes M.T. et al Pediatr Res 1997;42:776-8.(98)Values: Mean ± SD

†Andrew M. et al Blood 1987;70:165-72.(100) Values: Mean (IQR); VWF: Mean ± SD

Κατά την ερμηνεία μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων των δοκιμασιών της πήξης, απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση για τη διάκριση μεταξύ ελλείματος παραγόντων πήξης και αναστολέων παραγόντων πήξης. Η δοκιμή ανάμειξης με κανονικό πλάσμα (mixing test) είναι μια μέθοδος που βοηθά τον κλινικό ιατρό να επιλύσει τέτοιες αποκλίσεις. Εάν μια δοκιμή ανάμειξης διορθώσει το PT ή το aPTT τότε υπάρχει έλλειψη παράγοντα, αλλά εάν δεν υπάρχει διόρθωση, ένας αναστολέας παράγοντα είναι η αιτία της αιμορραγίας (103).

Όσον αφορά στη συμβολή των αιμοπεταλίων στη δύναμη του θρόμβου, λίγα είναι γνωστά για τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, η οποία αποδεικνύεται καλύτερα με το ποσοστό ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων παρά από τον ίδιο τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων σύμφωνα με την αναπτυσσόμενη αιμόσταση θα μπορούσε να παρέχει έγκυρες πληροφορίες για την αιτιολογία της αιμορραγίας και τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Τα επίπεδα aPTT, PT, ινωδογόνου και ο αριθμός των αιμοπεταλίων αποτυγχάνουν να απεικονίσουν ποιοτικά την ενδογενή και την εξωγενή οδό της πήξης (104). Καθώς αυτές οι δοκιμασίες διεξάγονται στο πλάσμα, απουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, δεν έχουν ακρίβεια για την απεικόνιση της αμοιβαίας εξάρτησης των κυτταρικών και των ενζυματικών συστατικών της πήξης (105). Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει ούτε ακριβής ερμηνεία των αιμοστατικών μηχανισμών in vivo ούτε κλινική ακρίβεια στην απεικόνιση του αιμοστατικού προφίλ και της αιμορραγικής διάθεσης του ασθενούς (106). Αν και τα επίπεδα των aPTT και PT και ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν αντιπροσωπεύουν πλήρως την παθοφυσιολογία του σχηματισμού θρόμβου in vivo, είναι υψίστης σημασίας στην εργαστηριακή εργασία για την πήξη του αίματος.

Το κυτταρικό μοντέλο, το οποίο βασίζεται στην ιδέα ότι η αιμόσταση περιλαμβάνει τόσο κυτταρικά συστατικά όσο και πρωτεΐνες της πήξης, αντικατοπτρίζει πιο ποιοτικά την αιμόσταση in vivo (104). Οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες θρομβοελαστογραφία και θρομβοελαστομετρία [thromboelastography/ rotational thromboelastometry (TEG/ ROTEM)] μετρώντας πολλαπλές παραμέτρους όσον αφορά στο σχηματισμό του θρόμβου και της ινωδολύσης αντανακλούν καλύτερα την αλληλεξάρτηση των πρωτεϊνών της πήξης με τα κύτταρα του αίματος και έτσι ερμηνεύουν πιο αποτελεσματικά την αιμόσταση in vivo (106). Οι μετρήσεις που λαμβάνονται αφορούν τη δυναμική της ανάπτυξης θρόμβων, τη σταθεροποίηση και τη διάλυση και οι πληροφορίες που λαμβάνονται αφορούν τη λειτουργικότητα των στοιχείων της πήξης (107).

Παρόλο που τα ιξωδοελαστικά τεστ δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση και τη διαχείριση αιμορραγικών διαταραχών στο νεογνικό πληθυσμό, φαίνεται να είναι αρκετά υποσχόμενα. Οι δημοσιευμένες τιμές αναφοράς των παραμέτρων της ROTEM για τη διάγνωση της πήξης προέρχονται κυρίως από μελέτες ενηλίκων. Ακόμα περισσότερο, δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία στην τρέχουσα βιβλιογραφία που να υποστηρίζουν διαγνωστικές τιμές αναφοράς (108). Όσον αφορά στα νεογνά, τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται κυρίως από περιορισμένες μελέτες, που αφορούν σε νεογνά που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ή πάσχουν από νεογνικές επιπλοκές όπως σήψη, IVH και υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια που υποβάλλονται σε θεραπευτική υποθερμία (106,109).

4. ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ/ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑ

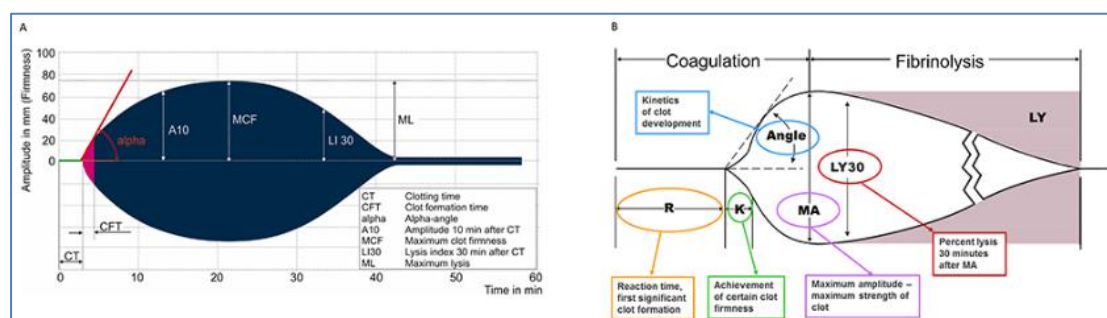
Η θρομβοελαστογραφία (TEG)/ θρομβοελαστομετρία (TEM) είναι ιξωδοελαστικές διαγνωστικές μέθοδοι διερεύνησης των μεταβολών της αιμόστασης, βασισμένες στο κυτταρικό μοντέλο πήξης που συμπληρώνουν τα κενά στη διερεύνηση του αιμοστατικού μηχανισμού με τα συμβατικά τεστ πήξης. Χρησιμοποιούνται συσκευές άμεσης και ταχείας παρακολούθησης των σταδίων της πήξης και της ινωδόλυσης, παρέχοντας γενικές πληροφορίες σχετικά με τη δυναμική της ανάπτυξης και της λύσης του θρόμβου:

- 1) Δημιουργία του θρόμβου
- 2) Κινητική του θρόμβου
- 3) Σταθερότητα και ελαστικότητα του θρόμβου
- 4) Λύση του θρόμβου
- 5) Αναπαράσταση των ιξωδο-ελαστικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη διαδικασία αποδόμησης της ινικής.

Οι δύο συσκευές που διατίθενται σήμερα και χρησιμοποιούν τις αρχές της θρομβοελαστογραφίας είναι οι:

- A. TEG® 500 (Haemostatic Analyzer System)
- B. ROTEM® δέλτα (TEM Innovations GmbH, Munchen)

Οι συσκευές αυτές είναι συνδεδεμένες με υπολογιστή, ο οποίος βάσει ενσωματωμένου μαθηματικού αλγόριθμου, εξάγει τα πολύτιμα για εμάς αποτελέσματα. Οι παράμετροι που μετρούν και οι δύο συσκευές είναι παρόμοιες με διαφοροποιημένες ονομασίες (**Εικόνα 8**) (110,111).



Εικόνα 8. Αναλυτική γραφική αναπαράσταση φυσιολογικών μετρήσεων της ROTEM (A) και της TEG (B)

Χρόνος πήξης R (κατά TEG® 500) και CT (κατά ROTEM)

Αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα από την έναρξη της εξέτασης, έως την έναρξη σχηματισμού του θρόμβου. Πιο συγκεκριμένα, είναι ο χρόνος από την αρχή της εξέτασης μέχρι η κυματομορφή να φτάσει το πλάτος των 2mm.

Αυξημένος χρόνος R ή CT ανευρίσκεται σε καταστάσεις όπως:

- A) ανεπάρκεια παραγόντων πήξης
- B) χορήγηση αντιπηκτικών
- Γ) σοβαρή υποϊνωδογοναιμία

Δ) σοβαρή θρομβοπενία.

Μειωμένος χρόνος R ή CT ανευρίσκεται σε καταστάσεις όπως σύνδρομα υπερπηκτικότητας. Αντανακλά διαταραχές σε επίπεδο παραγόντων πήξης, οι οποίες δε σχετίζονται πάντα με διαταραχές των PT και aPTT.

Σταθερά K (κατά TEG® 500) και CFT (κατά ROTEM) ή χρόνος δημιουργίας θρόμβου

Αντιπροσωπεύει το χρόνο που είναι απαραίτητος για να επιτευχθεί ικανό και ασφαλές επίπεδο αντοχής και ισχύος του θρόμβου (χρόνος μηδέν = χρόνος R ή CT). Ισοδυναμεί με το χρόνο που απαιτείται για να αυξηθεί το πλάτος της κυματομορφής του θρόμβου κατά 20 mm πάνω από τα αρχικά 2mm.

Αυξημένος χρόνος K ή CFT ανευρίσκεται σε καταστάσεις όπως:

A) ανεπάρκεια παραγόντων πήξης

B) θρομβοπενία

Γ) υποϊνωδογοναιμία

Δ) διαταραχές λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.

Μειωμένος χρόνος K ή CFT ανευρίσκεται σε καταστάσεις όπως σύνδρομα υπερπηκτικότητας.

Γωνία α (και για τις δύο μεθόδους)

Μετρά την ταχύτητα σύνθεσης – ενίσχυσης του θρόμβου. Μετρά το ποσοστό του σχηματισμένου θρόμβου σε συγκεκριμένο χρόνο (ίδιος με αυτόν της σταθερά K ή CFT) και έχει φυσιολογικό εύρος τιμών 22⁰-38⁰ (σε ολικό αίμα) και 53⁰-67⁰ (σε ολικό αίμα παρουσία καολίνης).

Μεγαλύτερες τιμές γωνίας α είναι ενδεικτικές αυξημένης ταχύτητας δημιουργίας θρόμβου. Επομένως, αυξημένες τιμές γωνίας α, επισυμβαίνουν σε καταστάσεις όπως σύνδρομα υπερπηκτικότητας.

Μειωμένες τιμές γωνίας α, ανευρίσκονται σε καταστάσεις όπως:

A) θρομβοπενία

B) υποϊνωδογοναιμία

Μέγιστη σταθερότητα θρόμβου MA (κατά TEG® 500) και MCF (κατά ROTEM)

Αντιπροσωπεύει τη μέγιστη ισχύ και ανθεκτικότητα του θρόμβου. Αποτελεί άμεση συνάρτηση της μέγιστης δυναμικής ιδιότητας του ινώδους και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Σχετίζεται κατά 80% με τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και κατά 20% με τη λειτουργικότητα του ινωδογόνου. Ο MCF/MA, εκφράζει τελικά τη μέγιστη αντοχή του τελικού αιμοστατικού πύγματος.

Αυξημένες τιμές MCF/MA ανευρίσκονται σε καταστάσεις όπως σύνδρομα υπερπηκτικότητας.

Μειωμένες τιμές MCF/MA ανευρίσκονται σε καταστάσεις όπως:

A) μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων

B) θρομβοπενία

Γ) υποϊνωδογοναιμία.

A10, A20 και A30

Αντιπροσωπεύουν τη σταθερότητα του θρόμβου στα 10, 20 και 30 λεπτά αντίστοιχα, μετά από τη δημιουργία του CT, επηρεάζονται επίσης από τον αριθμό των αιμοπεταλίων και συσχετίζονται με την τιμή του MCF.

Σταθερά G ή MCE

Είναι ένα αριθμητικό μέτρο της συνολικής ισχύος του θρόμβου, το οποίο εξάγεται από το πλάτος (A/MCF) του θρόμβου με ενσωματωμένη τη συνεισφορά ενζύμων και αιμοπεταλίων: $G=(5000 \cdot A \text{ ή } MCF)/(100-A \text{ ή } MCF)$.

Lysis Index - (%)

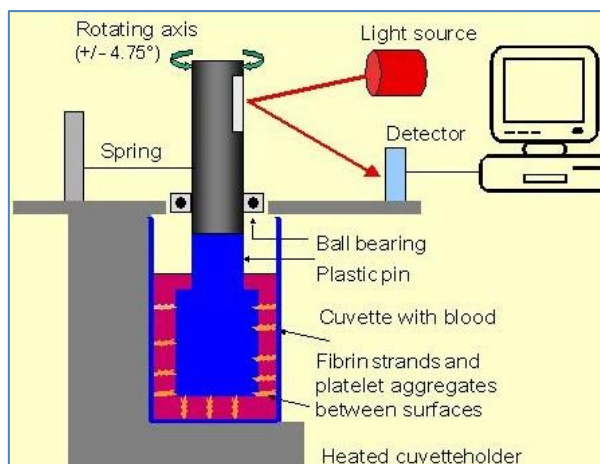
Ο δείκτης λύσης είναι μια παράμετρος που αντιπροσωπεύει την ινωδόλυση σε ένα καθορισμένο χρονικό σημείο. Έτσι το LI30%, LI45%, LI60%: μετρά το ποσοστό μείωσης του πλάτους του θρόμβου 30, 45 και 60min αντίστοιχα μετά από το CT ή R.

ML (%)

Η μέγιστη λύση είναι μια παράμετρος που περιγράφει το βαθμό ινωδόλυσης σε σχέση με το MCF που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της μέτρησης. Μετρά το ποσοστό μείωσης του πλάτους του θρόμβου μετά από MCF/MA σε σχέση την MCF/MA και αντανακλά το βαθμό-ρυθμό της ινωδόλυσης. Αυξημένη τιμή ML σημαίνει υπερινωδόλυση (112).

Τόσο η TEG όσο και η ROTEM αξιολογούν δυναμικά το σχηματισμό θρόμβου και την ινωδόλυση με συνεχή μέτρηση και γραφική παράσταση εμφανίζοντας τις αλλαγές στην ιξωδοελαστικότητα σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης και λύσης του θρόμβου. Στην TEG, ένα δείγμα αίματος (340 μl) διοχετεύεται με πιπέτα χειροκίνητα σε ένα αναλώσιμο κύπελλο που ταλαντεύεται στις 4°45' κάθε 5 δευτερόλεπτα. Μια καρφίτσα ασφαλισμένη σε ένα σύρμα στρέψης αιωρείται μέσα στο αίμα και καθώς η ιξωδοελαστική δύναμη αυξάνει κατά τον σχηματισμό του θρόμβου, η κίνηση της καρφίτσας αλλάζει και ανιχνεύεται από καλώδιο το οποίο συνδέεται με έναν μετατροπέα. Ένα ηλεκτρομηχανικό σήμα μεταδίδεται μέσω μιας διεπαφής υπολογιστή όπου και εμφανίζεται γραφικά η ανάλυση σε πραγματικό χρόνο (113).

Από την άλλη πλευρά, στη δοκιμασία ROTEM το πλήρες αίμα (340 μl) διοχετεύεται αυτόματα με πιπέτα σε ένα κύπελλο μιας χρήσης που είναι σταθερό. Στη συνέχεια βυθίζεται ένας κυλινδρικός πείρος στο δείγμα και ταλαντεύεται αρχικά στις 4°75' κάθε 6 δευτερόλεπτα σε σταθερή δύναμη. Καθώς η ιξωδοελαστική δύναμη αυξάνει, η κίνηση του πείρου εμποδίζεται και ανιχνεύεται οπτικά (Εικόνα 9). Το σύστημα της TEG μπορεί να αναλύσει ταυτόχρονα 2 δείγματα και το το σύστημα της ROTEM μπορεί ταυτόχρονα να αναλύσει έως και 4 δείγματα (113).



Εικόνα 9. Τρόπος λειτουργίας της ROTEM

Οι διάφορες δοκιμασίες TEG είναι οι:

1. Kaolin TEG: μια δοκιμασία με ενεργοποιημένη την ενδογενή οδό της πήξης, παρόμοια με τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).
2. Kaolin TEG με προστιθέμενη ηπαρίνη: χρησιμοποιείται μαζί με το kaolin TEG για την εκτίμηση της παρουσίας συστηματικής ηπαρίνης ή ηπαρινοειδών.

3. Rapid TEG: μια δοκιμασία με ενεργοποιημένες την ενδογενή και την εξωγενή οδό της πήξης. Παρέχει μια πιο γρήγορη μέτρηση της δύναμης θρόμβου από την τυπική kaolin TEG. Χρησιμοποιείται κυρίως σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης όπως το τραύμα.
4. Μία TEG με λειτουργικό ινώδογόνο: μια δοκιμασία με ενεργοποιημένη την εξωγενή οδό χρησιμοποιώντας έναν αναστολέα της γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa (abciximab) για να εμποδίσει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το kaolin TEG για να εκτιμηθεί η σχετική συμβολή των αιμοπεταλίων και του ινώδους στην δύναμη του θρόμβου.
5. Platelet mapping TEG: αξιολογεί τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και παρακολουθεί την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία χρησιμοποιώντας το kaolin TEG του ασθενούς ως μάρτυρα.

Η ROTEM χρησιμοποιεί ένα συνδυασμό 6 δοκιμασιών:

1. NATEM: αξιολογεί το σχηματισμό θρόμβου σε κιτρικό, φυσικό ολικό αίμα προσθέτοντας μόνο CaCl_2 (όχι κοινό).
2. INTEM: αξιολογεί την ενδογενή οδό μέσω της πήξης χρησιμοποιώντας καολίνη ή ελαγικό οξύ, παρόμοια με το aPTT.
3. EXTEM: εξετάζει την εξωγενή οδό της πήξης μέσω της ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα (TF) - συχνότερα χρησιμοποιώντας το Innovin; (Siemens, Marburg, Γερμανία).
4. FIBTEM: αναλύει το σχηματισμό ινώδους παρουσία αναστολέα αιμοπεταλίων (κυτοχλασίνη D). Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το EXTEM.
5. HEPTM: αξιολογεί την επίδραση της ηπαρίνης χρησιμοποιώντας ηπαρινάση για την εξουδετέρωση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το INTEM.
6. APTEM: αξιολογεί την ινωδόλυση χρησιμοποιώντας απροτινίνη για την αναστολή της ινωδόλυσης. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το EXTEM.

5. Η ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Παρόλο που οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση και τη θεραπεία αιμορραγικών διαταραχών στο νεογνικό πληθυσμό, φαίνονται αρκετά υποσχόμενες. Οι δημοσιευμένες τιμές αναφοράς των παραμέτρων της ROTEM για τη διάγνωση διαταραχών της πήξης προέρχονται κυρίως από μελέτες ενηλίκων και δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία στην τρέχουσα βιβλιογραφία που να υποστηρίζουν ως διαγνωστικές τις τιμές αυτές (108). Ο κύριος λόγος για την περιορισμένη χρήση αυτών των δοκιμασιών σε νεογνά είναι η έλλειψη τιμών αναφοράς σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα (106). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η μετάγγιση προϊόντων αίματος δεν είναι ελεύθερη ανεπιθύμητων συμβαμάτων, ο ρυθμός μετάγγισης πρέπει να εξισορροπηθεί έναντι των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (114). Η χρήση αυτών των δοκιμών σε αλγόριθμους μετάγγισης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των μεταγγίσεων προϊόντων αίματος σε παιδιατρικούς και ενήλικους πληθυσμούς (115,116).

5.1. Υγιή νεογνά

Έως τώρα, οκτώ μελέτες (117–124) έχουν διενεργηθεί σε υγιή νεογνά παίρνοντας δείγμα αίματος από τον ομφάλιο λώρο. Ο Suzuki και συν. (117) (1976) συνέκρινε τα αποτελέσματα της TEG με και χωρίς ουροκινάση, έναν ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Τα γραφήματα της TEG μετά την προσθήκη ουροκινάσης ήταν χαρακτηριστικά κατανώσεως πηκτικών παραγόντων. Επιπλέον, τα ευρήματά τους έδειξαν ότι μια αυξημένη ουροκινάση οδηγεί σε αξιοσημείωτη μείωση των αναστολέων του πλασμινογόνου α1-αντιθρυψίνη και αντιθρομβίνη III σε σύγκριση με τους ενήλικες. Οι Edwards και συν., Sidlik και συν. και Mahasandana και συν. (119,120,124) έδειξαν πιο γρήγορη έναρξη της πήξης και αυξημένη ισχύ του θρόμβου στα νεογνά σε σύγκριση με παιδιά και ενήλικες, ενώ ο Cvirn και συν. (118) έδειξε μειωμένη ισχύ του θρόμβου στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες. Ο Sidlik και συν. (120) ανέδειξε αυξημένη ινωδόλυση στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες. Η Mirabella και συν. (121) δεν ανέφερε διαφορές στις τιμές TEG μεταξύ νεογνών και ενηλίκων, ενώ ο Schott και συν. (122) δεν παρουσίασε διαφορές στις τιμές TEG μεταξύ των νεογνών που γεννήθηκαν κολπικά με εκείνα που γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Τέλος, ο Raffaelli και συν. (123) (2020) συνέκρινε τα αποτελέσματα TEG ομφαλοπλακουντιακού αίματος με δείγματα ολικού αίματος 60 νεογνών. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι το αίμα του ομφάλιου λώρου οδηγεί σε προπνηκτική ανισορροπία όταν γίνεται έλεγχος με TEG, ενώ δεν υπάρχουν διαφορές στις συμβατικές δοκιμασίες της πήξης (PT και aPTT).

Δέκα μελέτες (125–134) έχουν πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας δείγματα ολικού αίματος νεογνών. Ο Kettner και συν. (125) ανέφερε ότι τα υγιή νεογνά δεν έχουν ελλείμματα στον πηκτικό μηχανισμό παρά τις παρατεταμένες συμβατικές δοκιμές πήξης. Ο Raffaelli και συν. (132) έδειξε ότι τα πρόωρα νεογνά έχουν πιο υποπηκτικό προφίλ, αλλά ισορροπημένη αιμόσταση σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά, το οποίο εξελίσσεται σε πιο προπνηκτικό φαινότυπο κατά τον πρώτο μήνα της ζωής. Η Sokou και συν. (133) δεν βρήκε διαφορές στις μεταβλητές της ROTEM μεταξύ νεογνών μικρής ηλικίας κύησης (SGA) και νεογνών κατάλληλων για την ηλικία κύησης (AGA). Ο Liu και συν. (131) παρουσίασε επιτάχυνση της πήξης σε θήλα νεογνά και νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή σε σύγκριση με τα άρρενα νεογνά και τα νεογνά που γεννήθηκαν κολπικά, αντίστοιχα, ενώ η Theodoraki και συν. (134) έδειξε ότι τα μητρικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και ο τρόπος τοκετού δεν είχαν καμία επίδραση στις μεταβλητές της ROTEM των νεογνών. Οι Ravh και συν. και Sewell και συν. (127,129) έδειξαν επιταχυνόμενη πήξη στα νεογνά σε σύγκριση με μεγαλύτερα παιδιά, και ο Strauss και συν. (126) παρουσίασε επιταχυνόμενη πήξη σε πρόωρα

νεογνά σε σύγκριση με τελειόμηνα νεογνά, καθώς και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της HK με τον χρόνο πήξης (CT) και τον χρόνο σχηματισμού θρόμβου (CFT) των δοκιμασιών της ROTEM. Οι Strauss και συν. και Liu και συν. (126,131) έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ HK και σωματικού βάρους με την ισχύ του θρόμβου, ενώ τέσσερις μελέτες (128–131) έδειξαν αυξημένη ινωδόλυση καθώς μειώνεται η ηλικία; Ο Motta και συν. (128) συνέκρινε τα πρώιμα πρόωρα νεογνά με τα μέτρια/ όψιμα πρόωρα νεογνά, η Sokou και συν. (130) συνέκρινε τα πρόωρα με τα τελειόμηνα νεογνά, ο Sewell και συν. (129) συνέκρινε νεογνά με μεγαλύτερα παιδιά και οι Sokou και συν. και Liu και συν. (130,131) βρήκαν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ GA και ινωδόλυσης. Τέλος, η Theodoraki και συν. (134) βρήκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών της ROTEM και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Όσον αφορά στις παραμέτρους EXTEM και τις τιμές του αιματοκρίτη, θετικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μόνο για CT και CFT και αρνητική συσχέτιση επιβεβαιώθηκε για την γωνία α . Τέλος, οι τιμές του αιματοκρίτη βρέθηκαν να συσχετίζονται θετικά με το CT FIBTEM, ενώ παρατηρήθηκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των τιμών του αιματοκρίτη και του FIBTEM A5 και της γωνίας α . Δέκα μελέτες (119,121–123,125,128,129,131,132,135) παρείχαν τιμές αναφοράς για τις παραμέτρους της TEG (**Πίνακας 3**), ενώ επτά μελέτες (118,120,126,127,130,133,134) παρείχαν τιμές αναφοράς για τις παραμέτρους της ROTEM (**Πίνακας 4**) στο νεογνικό πληθυσμό.

Πίνακας 3. Τιμές αναφοράς των παραμέτρων της Θρομβοελαστογραφίας (TEG) σε υγιή νεογνά.

Μελέτη	N	GA (weeks)	Δείγμα αίματος	R (min)	K (min)	α Γωνία (°)	MA (mm)	LY30 (%)	LY60 (%)	CI	G (K d/s)
Grant et al. (1997) [§] (135)	60		Ολικό αίμα	2-5,5	1,5-6	48-77	30-60				
Kettner et al. (2004)(125)	13	27-31	Ολικό αίμα	7,6 ±2	4,4 ±1,6	65,2 ±8,1	54,7 ±9,2		3,3 ±1,7		
	9	32-36	Ολικό αίμα	9,9 ±3	6,7 ±3,7	56,9 ±11,7	51,9 ±5,3		2,8 ±2,2		
	7	36-40	Ολικό αίμα	9 ±3,3	7,2 ±3,4	53,6 ±12,1	54,5 ±9		1,7 ±2		
Edwards et al. (2008)(119)	59	38.6 ±1.2	Αίμα ομφαλίου	5,3 ±1,3	1,6 ±0,4	67,2 ±4,5	61,8 ±4,6	0,7 ±0,7		2,3 ±0,8	8,4 ±1,6
Mirabella et al. (2017)(121)	85	≥37	Αίμα ομφαλίου	5,41 ±1,96	2,50 ±1,59	59,44 ±12,58	58,50 ±13,85	0,44 ±0,67		-0,20 ±3,54	
Motta et al. (2017) [^] (128)	32	<32	Ολικό αίμα	13,8 (8,5–16,9)	4,6 (2,5–6,2)	38,5 (32,0–53,0)	55,3 (51,9–60,8)	0,1 (0,0–0,5)		0,1 (–0,7–0,7)	6,2 (5,39–7,74)
	33	32-37	Ολικό αίμα	13,1 (6,6–16,8)	4,7 (2,2–7,5)	40,7 (26,3–59,3)	55,8 (50,0–61,0)	0,0 (0,0–0,0)		–0,2 (–1,4–1,6)	6,3 (4,98–7,84)
Sewell et al. (2017)(129)	30	≥37	Ολικό αίμα	4,9 ±2,7	1,6 ±0,7	68,6 ±7,8	60,8 ±5,9	1,1 ±1,3		1,4 ±2,9	
Schott et al. (2017)(122)	100	≥37	Αίμα ομφαλίου	5,46 ±1,55	1,57 ±0,63	63,60 ±9,26	65,01 ±5,29	1,92 ±2,66			
Liu et al. (2019) [‡] (131)	371	39.05 ±2.31	Ολικό αίμα	4,80 (2,80-7,17)	1,40 (0,80-4,57)	69,90 (44,73-78,88)	63,30 (43,92-74,65)	0,10 (0,10-6,94)			
Raffaelli et al. (2019) [*] (132)	72	≥37	Ολικό αίμα	6,2 (3,2–10,9)	2,0 (1,2–5,9)	60,1 (32–72,6)	60,3 (46,7–68,7)	0,4 (0–10,1)		2,1 (–0,5 to 3,5)	
	153	29.8 (23–35.6)	Ολικό αίμα	8,2 (2,7–16,5)	2,8 (1,2–7,8)	51 (25,3–72,3)	54,9 (37,5–65,6)	0,1 (0–6,5)		1,1 (–1,5 to 2,9)	
Raffaelli et al. (2020) [~] (123)	60		Αίμα ομφαλίου	4,0 (1,5-8,0)	1,3 (0,8-14,8)	69,7 (27,2-79,1)	59,9 (24,7-78,1)	1,2 (0,0–13,8)			

60	Ολικό αίμα	6,1 (2,4- 15,5)	2,2 (0,8- 11,7)	57,4 (20,5- 77,5)	58,4 (28,2- 80,2)	0,3 (0,0- 10,4)
----	------------	--------------------	--------------------	----------------------	----------------------	--------------------

Συντομογραφίες: CI, δείκτης πήξης· CT, χρόνος πήξης· G, ισχύς θρόμβου· GA, ηλικία κύησης· K, κινητική θρόμβου· MA, μέγιστο εύρος· LY30 and LY60, λύση σε 30' και 60' R, χρόνος αντίδραση – έναρξης της πήξης.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Mean ±SD

§ Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε ±2SD.

^ Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Median (25° και 75° εκατοστημόρια)

≠ Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Median (2,5° και 97,5° εκατοστημόρια)

* Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Median (5° και 95° εκατοστημόρια)

~ Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Median (range)

Πίνακας 4. Τιμές αναφοράς των παραμέτρων της Θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε υγιή νεογνά

Μελέτες	N	GA (weeks)	Δείγμα αίματος	CT (sec)	CFT (sec)	α Γωνία (°)	A5 (mm)	A10 (mm)	A20 (mm)	A30 (mm)	MCF (mm)	MCE (mm)	LI30 (%)	LI45 (%)	LI60 (%)
NATEM															
Sidlik et al. (2016)(120)	101	38.81 ±1.64	Αίμα ομφαλίου	355 ±134.0	122.32 ±56.58	66.79 ±9.92					55.40 ±7.79	130.54 ±30.78			
EXTEM															
Cvirn et al. (2008)(118)	20	38-42	Αίμα ομφαλίου	54.8 ±8.1	98.4 ±13.2	70.9 ±2.1					55.3±3.8				
Strauss et al. (2010)*(126)	47	33.3 ±2.6	Αίμα ομφαλίου	185 (129.4–245.6)	80 (58.8–117.6)						57 (50.4–64.2)				
	184	39.19 ±1.23	Αίμα ομφαλίου	194 (136–273)	76 (59–116)						60 (54–65.5)				
Ravn et al. (2016)†(127)	30		Ολικό αίμα	64 (59-68)											
Sokou et al. (2017)^(130)	84	33.69 ±2.29	Ολικό αίμα	44 (32–64.9)	64 (28.4–138.9)	79 (52.3–85.9)		57.5 (37–70.9)	62 (45.1–76.8)	63 (49–78.9)	64 (49.1–83.9)				95 (52.6–100)
	198	38.65 ±0.97	Ολικό αίμα	41 (25.9–78)	70 (40–165.2)	77 (64.8–83)		58 (39.9–69)	65 (47–78.1)	65 (47.7–79.1)	66 (41–84.1)				97 (85–100)
Sokou et al. (2019)^(133)	45	SGA	Ολικό αίμα	44 (38.0–51.0)	68 (55.0–100.5)	78 (71.0–80.0)	49 (38.5–54.5)	59 (49.5–64.0)			65 (59.5–70.0)				97 (94.0–100.0)
	48	AGA	Ολικό αίμα	43 (37.5–48.0)	65 (50.0–87.0)	79 (74.5–81.5)	50 (44.0–55.0)	59.5 (53.5–63.5)			66 (61.5–71.0)				97 (93.0–99.0)

Theodoraki et al. (2020) [^] (134)	215	38-40	Ολικό αίμα	52 (38-78)	86 (49-148)	73 (64-81)	43 (30-56)	52 (40-65)	59 (47-69)	100 (98-100)	98 (93-100)	95 (83-98)
INTEM												
Ravn et al. (2016) [#] (127)	30		Ολικό αίμα	196 (179-221)								
Theodoraki et al. (2020) [^] (134)	215	38-40	Ολικό αίμα	191 (134-270)	76 (50-142)	75 (63-80)	44 (31-55)	54 (41-63)	59 (48-67)	100 (97-100)	97 (92-99)	94 (85-97)
FIBTEM												
Cvirm et al. (2008)(118)	20	38-42	Αίμα ομφαλί ου	53,9 ±6,5	>1200	39,0 ±12,8			11,6 ±2,3			
Ravn et al. (2016) [#] (127)	30		Ολικό αίμα						14 (12-17)			
Theodoraki et al. (2020) [^] (134)	215	38-40	Ολικό αίμα	48 (36-85)		74 (58-82)	13 (8-22)	9 (25-54)	17 (10-26)	100 (97-100)	100 (94-100)	100 (92-100)
<p>Συντομογραφίες: AGA, κατάλληλο για την ηλικία κύησης· CT, χρόνος πήξης· CFT, χρόνος σχηματισμού θρόμβου· A5, ισχύς θρόμβου στα 5' (mm)· A10, ισχύς θρόμβου στα 10' (mm)· A20, ισχύς θρόμβου στα 20' (mm)· A30, ισχύς θρόμβου στα 30' (mm)· EXTEM, δοκιμασία με ενεργοποιημένη την εξωγενή οδό· FIBTEM, βασισμένη στο ινωδογόνο δοκιμασία με ενεργοποιημένη την εξωγενή οδό· INTEM, δοκιμασία με ενεργοποιημένη την ενδογενή οδό· MCE, μέγιστη ελαστικότητα θρόμβου· MCF, μέγιστη ισχύς θρόμβου (mm)· LI30, δείκτης λύσης στα 30' (%)· LI45, δείκτης λύσης στα 45' (%)· LI60, δείκτης λύσης στα 60' (%)· NATEM, μη ενεργοποιημένη δοκιμασία· SGA, μικρό για την ηλικία κύησης.</p> <p>Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Mean ± SD</p> <p>* Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Median (10° και 90° εκατοστημόρια). Χρήση τροποποιημένου EXTEM αντιδραστηρίου (μικρότερη δόση συγκέντρωση ιστικού παράγοντα).</p> <p># Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Median (25° και 75° εκατοστημόρια).</p> <p>^ Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε Median (2,5° και 97,5° εκατοστημόρια).</p>												

Οι μέσοι των παραμέτρων της TEG κυμαίνονταν για τα νεογνά < 32 εβδομάδων HK: reaction time – χρόνος αντίδρασης (R): 7,6-13,8 min, kinetics – κινητική θρόμβου (K): 4,4-4,6 min, maximum amplitude – μέγιστο εύρος θρόμβου (MA): 54,7-55,3 mm, λύση σε 30' (LY30): 0,1% για νεογνά 32-37 εβδομάδων HK: R: 9,9-13,1 min, K: 4,7-6,7 min, MA: 51,9-55,8 mm, LY30: 0,0% για νεογνά >37 εβδομάδων HK: R: 4,8-9 min K: 1,40-7,2 min, MA: 54,5-65,01 mm, LY30: 0,1-1,92%. Οι μέσοι των παραμέτρων της ROTEM κυμαίνονταν για τα πρόωρα νεογνά: EXTEM: CT: 44-185 sec, CFT: 64-80 sec, maximum clot firmness – μέγιστη ισχύς θρόμβου (MCF): 57-64 mm, δείκτης λύσης στα 60' (LI60): 95% ενώ οι μέσοι για της παραμέτρους της ROTEM κυμαίνονταν για τα τελειόμηνα νεογνά: NATEM: CT: 355 sec, CFT: 122,32 sec, MCF: 55,40 mm EXTEM: CT: 41-194 sec, CFT: 70-98,4 sec, MCF: 55,3-66 mm, LI30: 100% INTEM: CT: 191 sec, CFT: 76 sec, MCF: 59 mm, LI30: 100% FIBTEM: CT: 48-53,9 sec, CFT: 39,0-74 sec, MCF: 11,6-17 mm, LI30: 100%.

Τέσσερις από τις αναφερθείσες μελέτες (118–120,126) έδειξαν ότι τα νεογνά έχουν πιο γρήγορο χρόνο πήξης και χρόνο σχηματισμού θρόμβου, αλλά μικρότερη δύναμη θρόμβου και υψηλότερη ινωδολυτική δραστηριότητα σε σύγκριση με μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Ο μικρότερος χρόνος πήξης στα νεογνά μπορεί να αποδοθεί στα αυξημένα επίπεδα προπηκτικών παραγόντων, όπως το ινωδογόνο, ο παράγοντας V, ο παράγοντας VIII και ο παράγοντας von Willebrand (vWF) σε σύγκριση με τους ενήλικες (90,100). Η μειωμένη ισχύς του θρόμβου στα νεογνά οφείλεται πιθανώς στις μειωμένες ιδιότητες πολυμερισμού της νεογνικής ινικής, εν μέρει λόγω των αυξημένων επιπέδων του δεσμευμένου με ινωδογόνο σιαλικού οξέος (136). Η αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα στα νεογνά μπορεί να οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) και στα μειωμένα επίπεδα αναστολέων της ινωδόλυσης, όπως του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI) και της α2-αντιπλασμίνης, σε σύγκριση με τους ενήλικες (137).

Από τις ανωτέρω μελέτες, δύο μελέτες (121,125) δεν έδειξαν διαφορές στις μεταβλητές TEG μεταξύ νεογνών και ενηλίκων. Ο Kettner και συν. (125) (2008) χρησιμοποίησε τροποποιημένη με ηπαρίναση TEG σε νεογνά που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με βιταμίνη K και προϊόντα αίματος, καθιστώντας τα αποτελέσματα να έχουν συστηματικό σφάλμα. Η Mirabella και συν. (121) (2017) χρησιμοποίησε TEG δοκιμασία ενεργοποιημένη με καολίνη, επισημαίνοντας ότι ο ενεργοποιητής της δοκιμασίας TEG πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της TEG και ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ νεογνών και ενηλίκων όσον αφορά τις μεταβλητές της ενεργοποιημένης με καολίνη TEG.

Παρά το γεγονός ότι 17 μελέτες (118,119,129–135,120–123,125–128) έχουν παράσχει τιμές αναφοράς για τις μεταβλητές των TEG/ ROTEM, δεν πρέπει να παραβλέψουμε ότι οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες και γενικά οι δοκιμασίες πήξης μπορεί να επηρεαστούν από προαναλυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της δειγματοληψίας και του χειρισμού δειγμάτων, καθώς και της μεταβλητότητας από χειριστή σε χειριστή. Η Perinatal and Pediatric Hemostasis Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) δημοσίευσε συστάσεις για εξετάσεις αναφορικά με την αιμόσταση σε παιδιά, προτείνοντας ότι όλα τα εργαστήρια και οι μονάδες πρέπει να καθορίσουν τιμές αναφοράς ανάλογα με την ηλικία, τον αναλυτή και το αντιδραστήριο (138). Λόγω της δυσκολίας στην απόκτηση "καθολικών" τιμών αναφοράς, είναι πολύ σημαντικό να ληφθούν ιδρυματικές τιμές αναφοράς για κάθε μονάδα εντατικής θεραπείας αναφορικά με τις ιξωδοελαστικές δοκιμασίες.

5.2. Νεογνά υπό εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη

Τρεις μελέτες κοορτής (139–141) εξέτασαν τις παραμέτρους της TEG σε νεογνά υπό εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO).

Ο Stammers και συν. (139) (1995) αξιολόγησε την κατάσταση της πήξης 17 νεογνών που υποβλήθηκαν σε ECMO. Τα προφίλ της TEG ανίχνευσαν αιμοστατικές ανωμαλίες στο 46,5% των περιπτώσεων, με τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων να είναι η πιο κοινή αιτιολογία. Τα προφίλ της TEG ήταν φυσιολογικά σε 73,2% περιπτώσεις στη μη αιμορραγική ομάδα και 40% στην αιμορραγική ομάδα. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η TEG μπορεί να βοηθήσει στην καθοδηγούμενη θεραπεία μετάγγισης, επειδή παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την ταχεία διάγνωση του αιμορραγικού κινδύνου κατά την εκτίμηση της πήξης σε νεογνά που υποβάλλονται σε ECMO.

Ο Phillips και συν. (140) (2020) ανασκόπησαν αναδρομικά 46 νεογνά με συγγενή διαφραγματοκήλη (congenital diaphragmatic hernia, CDH) υποστηριζόμενη από ECMO κατά την περίοδο 2008-2018. Αξιολόγησαν τη χορήγηση προϊόντων αίματος, δεδομένα της TEG και δεδομένα αιμορραγικών και θρομβωτικών επιπλοκών. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ιδρυματική τυποποίηση της αντιπηκτικής διαχείρισης νεογνών με CDH που υποστηρίζεται από ECMO, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης με TEG μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της θεραπείας με προϊόντα αίματος και μείωση των επιπλοκών αιμορραγίας σε αυτά τα νεογνά.

Ο Snyder και συν. (141) (2020) αξιολόγησε τη σχέση της δόσης της μπιβαλιρουδίνης (αντιπηκτική θεραπεία) με τις δοκιμασίες παρακολούθησης aPTT και TEG-R σε 42 νεογνά με CDH που υποβλήθηκαν σε ECMO. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σχέσεις δόσης-απόκρισης μεταξύ μπιβαλιρουδίνης και aPTT ή TEG-R, αν και χρειάστηκαν σταδιακά αυξανόμενες δόσεις για τη διατήρηση της θεραπευτικής αντιπηκτικής θεραπείας.

5.3. Νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια

Τρεις μελέτες κοορτής (142–144) προσπάθησαν να σκιαγραφήσουν, καθώς και να εξετάσουν την προγνωστική αξία του ιξωδοελαστικού προφίλ των νεογνών με συγγενή καρδιοπάθεια (congenital heart disease, CHD).

Ο Haizinger και συν. (142) (2006) σύγκριναν δείγματα περιστροφικής θρομβοελαστογραφίας (ROTEG, πρώην ROTEM) από 24 βρέφη που είχαν προγραμματιστεί για μικρές χειρουργικές επεμβάσεις με δείγματα από 35 παιδιά με CHD που είχαν προγραμματιστεί για καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB). Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι ο CT ήταν παρατεταμένος και ο MCF μειωμένος σε βρέφη με CHD. Τα αποτελέσματά τους ποικίλλαν ευρέως, κυρίως στην ομάδα νεογνών.

Ο Kim και συν. (143) (2016) εξέτασε αναδρομικά τα δεδομένα της ROTEM 413 παιδιών με CHD και έδειξε ότι το μοτίβο της ROTEM αυτών των ασθενών είναι παρόμοιο με τα υγιή παιδιά.

Ο Ghirardello και συν. (144) (2020) διεξήγαγε TEG σε 151 νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (very low birth weight, VLBW) με ανοιχτό αρτηριακό πόρο (patent ductus arteriosus, PDA). Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η TEG δεν προβλέπει αυθόρμητο κλείσιμο του PDA σε VLBW νεογνά. Επιπλέον, έδειξαν ότι η ινωδόλυση ενισχύεται σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία για PDA.

5.4. Νεογνά υπό καρδιοπνευμονική παράκαμψη

Δύο προοπτικές μελέτες κοορτής (145,146) διεξήχθησαν σε νεογνά που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass, CPB).

Ο Peterson και συν. (145) (2018) εξέτασε δείγματα από 44 νεογνά πριν και μετά την CPB προκειμένου να εκτιμηθεί η ισορροπία ηπαρίνης-πρωταμίνης, χρησιμοποιώντας βαθμονομημένη αυτοματοποιημένη θρομβογραφία, ενεργοποιημένη με θρομβίνη κινητική δοκιμασία θρόμβου ινικής (thrombin-initiated fibrin clot kinetic assay, TFCK), aPTT, δραστηριότητα αντι-FXa και ROTEM. Δεκαέξι νεογνά είχαν υπερβολική μετεγχειρητική αιμορραγία. Ο aPTT συσχετίστηκε σημαντικά με την TFCK, ενώ οι anti-FXa και ROTEM είχαν μικρότερη συσχέτιση με τον aPTT. Ο aPTT είχε ισχυρότερη συσχέτιση με την TFCK πιθανώς λόγω της παρόμοιας μέτρησης του σχηματισμού ινικής ως τελικό σημείο και για τις δύο δοκιμασίες. Κανένα από τα τεστ πήξης δεν μπόρεσε να προβλέψει τη μετεγχειρητική αιμορραγία.

Ο Scott και συν. (146) (2018) διερεύνησε δείγματα αίματος χρησιμοποιώντας ROTEM σε 44 νεογνά πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την CPB, καθώς και μετεγχειρητικά, προκειμένου να εκτιμηθούν τα περιεγχειρητικά αιμοστατικά προφίλ σε νεογνά που έχουν μεταγγιστεί με αιμοπετάλια και κρυσταλλικά υγρά κατά τη διάρκεια της CPB. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και το EXTEM A10 μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της CPB και αυξήθηκαν σημαντικά μετά την CPB, ενώ οι μετεγχειρητικές τιμές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από αυτές πριν από την CPB. Επιπλέον, το EXTEM A10 > 46,5 mm και το PLTEM A10 > 37,5 mm θα μπορούσαν να προβλέψουν εξαιρετικά τον αριθμό των αιμοπεταλίων > 100 X 10³/mL και συνδέθηκαν άριστα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Τέλος, η συγκέντρωση του ινωδογόνου και το FIBTEM A10 μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της CPB και ομαλοποιήθηκαν μετά από μετάγγιση κρυσταλλικού υγρού. Το FIBTEM A10 > 9,5mm βρέθηκε ότι προβλέπει άριστα το ινωδογόνο > 200 mg/dL, αλλά συνδέθηκε λιγότερο με τη συγκέντρωση του ινωδογόνου. Τα ευρήματά τους υποστήριξαν ότι η ROTEM κατά τη διάρκεια της CPB είναι ευαίσθητη και ειδική για θρομβοπενία και υποϊνωδογοναιμία.

5.5. Νεογνά υπό θεραπευτική υποθερμία

Μία μελέτη (147) εξέτασε τις επιδράσεις της θεραπευτικής υποθερμίας στον ενζυμικό καταρράκτη της πήξης χρησιμοποιώντας την TEG. Ο Forman και συν. (2014) πραγματοποίησαν TEG σε 24 εγκεφαλοπαθητικά νεογνά που έλαβαν θεραπεία με συστηματική υποθερμία. Οι παράμετροι της TEG διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δοκιμασιών που διεξήχθησαν στους 37,0 έναντι 33,5 ° C, υποδεικνύοντας μειωμένη πήξη στους 33,5 ° C. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν επίσης ότι η K, η γωνία α, το MA και ο CI συνδέονταν σημαντικά με την κλινική αιμορραγία, επισημαίνοντας ότι η TEG είναι προγνωστική της κλινικής αιμορραγίας σε νεογέννητα που υποβάλλονται σε υποθερμία. Ωστόσο, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι αν και η χαμηλότερη θερμοκρασία οδηγεί σε υποπηκτικότητα, περισσότερες παράμετροι της TEG συσχετίστηκαν με αιμορραγία σε υψηλότερη θερμοκρασία.

5.6. Νεογνά με ενδοκράνια αιμορραγία

Μία μελέτη (148) αποτύπωσε τα προφίλ της TEG των πρόωρων νεογνών με και χωρίς ενδοκράνια αιμορραγία (intracranial hemorrhage, ICH). Ο Radicioni και συν. (2015) διεξήγαγε TEG και συμβατικές δοκιμασίες πήξης σε 49 πρόωρα νεογνά, 19 από τα οποία ανέπτυξαν ICH.

Τα αποτελέσματά τους έδειξαν μικρότερο R και K στην ομάδα ICH, επισημαίνοντας μια υπερπηκτική κατάσταση σε αυτά τα νεογνά. Βρήκαν επίσης μια μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου λύσης θρόμβων (CLT) και της HK.

5.7. Βαρέως πάσχοντα νεογνά

Έξι μελέτες (135,149–153) διεξήχθησαν σε βαρέως πάσχοντα νεογνά.

Ο Grant και συν. (135) (1997) πραγματοποίησε TEG σε 12 νεογνικά χειρουργικά περιστατικά με σήψη, 15 νεογνικά χειρουργικά περιστατικά με πρόιμη σήψη και 16 μη σηπτικά χειρουργικά περιστατικά νεογνών. Διαταραχές της TEG βρέθηκαν σε σηπτικά και πρόιμη σηπτικά νεογνά (κυρίως υποπηκτικότητα). Η TEG αποδείχθηκε ότι είχε ευαισθησία 96% και ειδικότητα 96% για την σηψαιμία.

Η Sokou και συν. (149) (2017) πραγματοποίησε δοκιμασία EXTEM ROTEM σε 35 νεογνά με επιβεβαιωμένη σήψη και 56 νεογνά με υποψία σήψης, ενώ η ομάδα ελέγχου τους αποτελείτο από 275 υγιή νεογνά. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι τα σηπτικά νεογνά είχαν σημαντικά παρατεταμένα EXTEM CT και CFT και μειωμένη MCF, σε σύγκριση με τα νεογνά με υποψία σήψης και τα υγιή. Οι EXTEM CT, CFT και MCF αποκάλυψαν ένα πιο σοβαρό υποπηκτικό προφίλ σε σηπτικά νεογνά με αιμορραγική διάθεση από τις άλλες δύο ομάδες. Τέλος, το EXTEM CFT συσχετίστηκε με τον αριθμό των αιμοπεταλίων, το Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal extension (SNAP-PE), το σκορ Tollner και την ημέρα της πλήρους εντερικής σίτισης. Τα ευρήματά τους υποστήριξαν ότι οι παράμετροι EXTEM θα μπορούσαν να προβλέψουν σήψη στα νεογνά, καθώς και τη σοβαρότητά της.

Η Lampridou και συν. (152) (2020) πραγματοποίησε τις δοκιμασίες EXTEM και APTEM ROTEM σε 44 νεογνά με επιβεβαιωμένη σήψη και 22 νεογνά με υποψία σήψης, ενώ η ομάδα ελέγχου τους αποτελείτο από 110 υγιή νεογνά, προκειμένου να σκιαγραφηθεί το ινωδολυτικό προφίλ στη νεογνική σηψαιμία. Τα ευρήματά τους, βασισμένα σε ινωδολυτικές παραμέτρους ROTEM [μέγιστη λύση (ML) και δείκτης λύσης στα 60 λεπτά (LI60)], έδειξαν συχνότερο τερματισμό (shutdown) της ινωδόλυσης σε σηπτικά νεογνά, αλλά δεν μπορούσαν να τα διακρίνουν αποτελεσματικά από τις άλλες ομάδες ή να προβλέψουν το κλινικό αποτέλεσμα.

Η Konstantinidi και συν. (151) (2020) πραγματοποίησε δοκιμασία EXTEM ROTEM σε 16 νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και 148 νεογνά με εμβρυϊκή δυσφορία, ενώ η ομάδα ελέγχου τους αποτελείτο από 273 υγιή νεογνά. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι τα υποξικά νεογνά είχαν παρατεταμένους CT και CFT και μειωμένα A10, α-γωνία και MCF, υποδεικνύοντας ένα υποπηκτικό προφίλ EXTEM, σε σύγκριση με τα υγιή νεογνά.

Η Parastatidou και συν. (153) (2021) πραγματοποίησε δοκιμασίες EXTEM και FIBTEM ROTEM, συμπεριλαμβανομένης της μέγιστης ελαστικότητας του θρόμβου (MCE), των αιμοπεταλικών δεικτών TEM (PLTEM) MCE και PLTEM MCF, σε 110 θρομβοπενικά νεογνά με σήψη, ύποπτη σήψη ή υποξία, προκειμένου να διερευνηθεί η προγνωστική τους δύναμη για αιμορραγικά συμβάματα σε θρομβοπενικά βαριά πάσχοντα νεογνά. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι τα θρομβοπενικά βαριά πάσχοντα νεογνά με αιμορραγικά επεισόδια είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές PLTEM MCE και PLTEM MCF σε σύγκριση με εκείνα χωρίς επεισόδια αιμορραγίας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τα EXTEM A5 και A10, ενώ το EXTEM A10 ήταν η πιο ισχυρή προγνωστική παράμετρος για αιμορραγικά συμβάματα, με τιμή < 37mm ως το βέλτιστο cut-off σημείο. Πιο συγκεκριμένα, η σταθισμένη ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση αποκάλυψε ότι το EXTEM A10 (OR = 0.88, 95% CI: 0.81-0.95, p = 0.003), PLTEM MCE (OR = 0.90, 95% CI: 0.82-0.99, p = 0.043) και Το PLTEM MCF (OR = 0,96, 95% CI: 0,92-0,99, p = 0,039) συσχετίστηκε σημαντικά με

την κλινική αιμορραγία, αλλά όλα αυτά τα ORs ήταν κοντά στο 1, υποδεικνύοντας ότι τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή.

Η Sokou και συν. (2021) επιβεβαίωσε την προγνωστική αξία του EXTEM A10 σε βαριά πάσχοντα νεογνά για αιμορραγικά επεισόδια τις πρώτες 24 ώρες ζωής και κατάφερε να δείξει ότι το EXTEM LI60 είναι επίσης ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας (β coefficient: -0.013, 95% CI: -0.143, -0.061, $p < 0.001$ και β coefficient: +0.064, 95% CI: +0.020, +0.108, $p = 0.005$, αντίστοιχα). Πραγματοποίησε δοκιμασία EXTEM ROTEM σε 332 τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά - 16 νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, 151 νεογνά με εμβρυϊκή δυσφορία, 121 νεογνά με σήψη και 46 νεογνά με υποψία σήψης. Εκτός από τους παραπάνω συσχετισμούς, κατάφεραν να αναπτύξουν ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο πρόβλεψης για τον κίνδυνο αιμορραγίας τις πρώτες 24 ώρες ζωής (NeoBRis) σε βαριά πάσχοντα νεογνά (150).

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των μεταβολών των παραμέτρων της TEM στα νεογνά με πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ΣΑΔ και να αξιολογηθούν προοπτικά ως πιθανοί πρώιμοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες της βαρύτητας της νόσου καθώς και των επιπλοκών της όσον αφορά στο σύστημα της αιμόστασης, και επιπρόσθετα να μελετηθεί ο ρόλος τους στην άμεση και ταχύτερη θεραπευτική παρέμβαση.

2. ΥΛΙΚΟ

2.1. Σχεδιασμός μελέτης

Διενεργήσαμε μία μελέτη παρατήρησης στην MENN του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» τη χρονική περίοδο Νοέμβριος 2018 – Νοέμβριος 2021. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου (28/11/2018, 24/27), ενώ έντυπο συγκατάθεσης δινόταν από τους γονείς πριν την εισαγωγή των νεογνών στην μελέτη.

2.2. Συμμετέχοντες

Στην μελέτη εισάχθηκαν τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά που νοσηλεύτηκαν στην MENN του Νοσοκομείου μας κατά την ανωτέρω χρονική περίοδο και ανέπτυξαν ΣΑΔ. Για τον ορισμό του ΣΑΔ, χρησιμοποιήθηκε ο Vermont Oxford ορισμός για τα πρόωρα νεογνά:

- ∴ Μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2) < 50 mmHg και κεντρική κυάνωση σε ατμοσφαιρικό αέρα.
- ∴ Ανάγκη χορήγησης οξυγόνου για διατήρηση $\text{PaO}_2 > 50$ mmHg ή κορεσμό παλμικής οξυμετρίας > 85%.
- ∴ Χαρακτηριστικά ακτινογραφικά ευρήματα τις πρώτες 24 ώρες ζωής (8).

Όσον αφορά στα τελειόμηνα νεογνά έχουν προταθεί διάφορα διαγνωστικά κριτήρια (9,154–156). Χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια των Liu και συν. (9):

- ∴ Οξεία εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας.
- ∴ Περιγεννητικό συμβάν, όπως περιγεννητική ασφυξία/ περιγεννητικό στρες (10), εκλεκτική καισαρική τομή κ.ά., πλην της πρώιμης σήψης.
- ∴ Προοδευτική αναπνευστική δυσχέρεια σύντομα μετά τη γέννηση, με συνοδό γογγυσμό, εισολκές κατά την εισπνοή, κυάνωση και μειωμένους ή απόντες αναπνευστικούς ήχους.
- ∴ Χαρακτηριστικά ακτινογραφικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος.

Σε όλα τα νεογνά της μελέτης χορηγήθηκε βιταμίνη K ενδομυϊκά αμέσως μετά τη γέννηση. Η ROTEM διενεργήθηκε πριν την χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα, ενώ νεογνά που είχαν μεταγγιστεί με παράγωγα αίματος και νεογνά με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη σήψη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Ως ομάδα ελέγχου για την παράμετρο EXTEM (tissue factor-triggered extrinsic pathway), χρησιμοποιήσαμε 282 υγιή νεογνά που είχαν συμμετάσχει σε παλιότερη μελέτη της Μονάδας μας (130). Ως ομάδα ελέγχου για τις παραμέτρους INTEM (ellagic acid activated intrinsic pathway) και FIBTEM (with platelet inhibitor cytochalasin D), εισαγάγαμε εκ νέου 102 υγιή νεογνά. Ως υγιή τελειόμηνα ορίστηκαν νεογνά ≥ 37 εβδομάδων ΗΚ με ελεύθερη συμβαμάτων

προγεννητική περίοδο και φυσιολογικό τοκετό ή εκλεκτική καισαρική τομή, ενώ ως υγιή πρόωρα νεογνά ορίστηκαν νεογνά <37 εβδομάδων ΗΚ. Υγιή νεογνά 32-37 εβδομάδων, ορίστηκαν όσα ήταν σταθερά σε αέρα δωματίου, ενώ ως υγιή νεογνά <32 εβδομάδων ΗΚ όσα βρίσκονταν σε ρινική συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (continuous positive airway pressure, CPAP) με FiO_2 0.21 και θετική τελο-εκπνευστική πίεση (positive end-expiratory pressure, PEEP) 5cm H_2O (130).

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

Αναφορικά με το ιστορικό καταγράφηκαν τα:

Οικογενειακό ιστορικό

- ∴ Χρόνια και κληρονομικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών της πήξης όπως αιμορραγική νόσος ή θρομβοφιλία.

Μαιευτικό ιστορικό και ιστορικό παρούσας κύησης

- ∴ Προγεννητική χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων στη μητέρα
- ∴ Ιστορικό θρομβοφιλίας της μητέρας
- ∴ Εκλαμψία και προεκλαμψία στην εγκυμοσύνη της μητέρας
- ∴ Σακχαρώδης διαβήτης κύησης
- ∴ Κάπνισμα
- ∴ Λήψη φαρμάκων

Περιγεννητικό ιστορικό

- ∴ Είδος κύησης (απλή ή δίδυμη ή πολύδυμη)
- ∴ Χρόνος ρήξης και χρώση εμβρυϊκών υμένων
- ∴ Είδος τοκετού (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή)
- ∴ Είδος αναισθησίας
- ∴ Δείκτες λοίμωξης επιτόκου
- ∴ Ανάγκη ανάνηψης νεογνού και το είδος αυτής
- ∴ Apgar Score στο 1^ο και 5^ο λεπτό ζωής (157).

3.2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που καταγράφηκαν ήταν τα:

- ∴ Εθνικότητα
- ∴ Φύλο
- ∴ Βάρος Γέννησης (ΒΓ)

- ∴ Ηλικία κύησης (ΗΚ), η οποία θα προκύπτει βάση τελευταίας εμμηνου ρήσης (ΤΕΡ) και υπερηχογραφήματος στην αρχή της εγκυμοσύνης και θα επιβεβαιώνεται με τη βαθμολογία Ballard (158,159).

3.3. Κλινικές παράμετροι

Οι κλινικές παράμετροι που καταγράφηκαν ήταν οι:

- ∴ Βαθμός προωρότητας
- ∴ SGA (μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό). Είναι τα νεογνά με βάρος γέννησης <10ⁿ ΕΘ (160).
- ∴ IUGR (νεογνό με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης). Είναι μια παθολογική κατάσταση κατά την οποία το έμβρυο αποκλίνει από την αναμενόμενη καμπύλη ανάπτυξής του, με αποτέλεσμα χαμηλό ΒΓ και διαταραχή της λειτουργίας των οργάνων. (161).
- ∴ Είδος Οξυγονοθεραπείας – Μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης.
- ∴ Παροδική ταχύπνοια. Είναι ένα καλόηθες αυτοπεριοριζόμενο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας όψιμων προώρων και τελειόμηνων νεογνών που σχετίζεται με καθυστέρηση αποβολής πνευμονικού υγρού (162).
- ∴ Πνευμονική αιμορραγία
- ∴ Παραμένουσα πνευμονική υπέρταση. Είναι μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε αυξημένη αντίσταση των πνευμονικών αγγείων και διαταραγμένη πνευμονική αγγειοαπαντητικότητα που οδηγεί σε δεξιά-προς-αριστερά εξωπνευμονική επικοινωνία αίματος διαμέσου του ωοειδούς τρήματος και του βοταλείου πόρου (163).
- ∴ Σύνδρομο διαφυγής αέρα
- ∴ Πνευμονία (Συγγενής και Επίκτητη)
- ∴ Ατελεκτασία
- ∴ Νεογνική εγκεφαλοπάθεια. Είναι ένα κλινικά καθορισμένο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη νευρολογική λειτουργία τις πρώτες ημέρες της ζωής ενός νεογνού με ΗΚ 35 εβδομάδων ή μεγαλύτερο, η οποία εκδηλώθηκε με μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή επιληπτικές κρίσεις, συχνά συνοδευόμενα από δυσκολία στην έναρξη και διατήρηση της αναπνοής και από μειωμένο μυϊκό τόνο και αντανακλαστικά (164).
- ∴ IVH (Ενδοκοιλιακή αιμορραγία). Αιμορραγία στην υποεπενδυματική βλαστική στιβάδα με πιθανή επέκταση στις κοιλίες του εγκεφάλου (165).
- ∴ ΝΕΚ (νεκρωτική εντεροκολίτιδα). Είναι μία ισχαιμική και φλεγμονώδης νέκρωση του εντέρου, η οποία συμβαίνει κυρίως σε πρόωρα νεογνά μετά την έναρξη της σίτισης (166).
- ∴ Περιγεννητική ασφυξία. Διαγνωστικά κριτήρια: (i) Apgar Score 0-3 για πάνω από 5 λεπτά, (ii) μεταβολική ή μεικτή οξέωση με pH ομφαλίου λώρου (ομφαλική αρτηρία) πρώτης ώρας ζωής < 7 και έλλειμμα βάσης >12,(iii) κλινικά σημεία νεογνικής εγκεφαλοπάθειας (υποτονία, σπασμοί, κώμα), (iv) δυσλειτουργία πολλών οργάνων στην άμεση περιγεννητική περίοδο (151).
- ∴ ΒΠΔ (βρογχοπνευμονική δυσπλασία, γνωστή και ως χρόνια πνευμονική νόσος της προωρότητας). Ορίζεται από την επίμονη ανάγκη οξυγονοθεραπείας για περισσότερες από 28 ημέρες (167).

- ∴ Συγγενείς διαμαρτίες
- ∴ Συγγενείς διαμαρτίες αναπνευστικού
- ∴ Γενετικά σύνδρομα
- ∴ Μεταβολικά νοσήματα
- ∴ Τα Downes score και SNAP-PE Score (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension) υπολογίστηκαν σε όλα τα νεογνά που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη κατά την εισαγωγή τους στη MENN (61,168–170).

3.4. Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα

Εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά την προσκόμιση ήταν τα: pH ομφαλίου λώρου, pH 1^{ης} ώρας ζωής, pH προσκόμισης του νεογνού, απόλυτος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων [white blood cell (WBC)], απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, ερυθρά αιμοσφαίρια [nucleated red blood cell (NRBC)], αιματοκρίτης [hematocrit (Hct)], αιμοπετάλια [platelet (PLT)] και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [C-reactive protein (CRP)].

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 οπτικό μικροσκόπιο, για να προσδιοριστούν τα εμπύρνα ερυθρά αιμοσφαίρια και οι άωρες μορφές ουδετεροφίλων (μυελοκύτταρα, μεταμυελοκύτταρα, ραβδοπύρνα) 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 μεγέθους 23-gauge.

Επίσης καταγράφηκαν τα ευρήματα ακτινογραφιών θώρακος, τύπος και διάρκεια αερισμού και οξυγονοθεραπείας, αιμορραγικά επεισόδια, ευρήματα υπερηχογραφικού ελέγχου εγκεφάλου, διάρκεια νοσηλείας, ημέρα εγκατάστασης πλήρους εντερικής σίτισης και η θνητότητα.

Όλα τα νεογνά παρακολούθηθηκαν μέχρι την έξοδό τους από την MENN, όπου υπέρηχοι εγκεφάλου και κοιλίας λάμβαναν χώρα εβδομαδιαίως σε όλα τα νεογνά (σύμφωνα με πρωτόκολλο της MENN), καθώς και όποτε υπήρχε κλινική υποψία αιμορραγίας ή θρόμβωσης.

3.5. Τεχνική θρομβοελαστομετρίας

Θρομβοελαστομετρία (ROTEM) διενεργήθηκε σε όλα τα νεογνά της μελέτης με τη χρήση του αναλυτή ROTEM Delta Analyzer (Tem Innovations GmbH). Πάρθηκε αρτηριακό αίμα από περιφερική αρτηρία με βελόνα των 23-gauge και 0.6-mm και συλλέχτηκε σε σωληνίσκους που περιείχαν 0,109 mol/L κιτρικό τρινάτριο και αφού επώαστηκε για 2-5 λεπτά στους 37°C εξετάστηκε στον αναλυτή ROTEM.

Διενεργήθηκαν οι δοκιμασίες EXTEM (Για τον έλεγχο της εξωγενούς οδού της πήξης), INTEM (για τον έλεγχο της ενδογενούς οδού της πήξης) και FIBTEM (για τον έλεγχο του ινωδογόνου έχοντας αποκλείσει τα αιμοπετάλια).

Σε όλες τις δοκιμασίες μετρήθηκαν οι μεταβλητές: CT (clotting time – χρόνος πήξης), CFT (clot formation time – χρόνος δημιουργίας του θρόμβου), A10 (amplitude at 10 minutes – το

εύρος του θρόμβου στα 10 λεπτά), MCF (maximum clot firmness – μέγιστη σταθερότητα του θρόμβου) και LI60 (lysis index at 60 minutes - δείκτης λύσης στα 60 λεπτά).

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Περιγραφική στατιστική χρησιμοποιήθηκε για να παρουσιαστούν χαρακτηριστικά και τα εργαστηριακά ευρήματα των νεογνών της μελέτης καθώς και των δύο ομάδων ελέγχου. Χρησιμοποιήθηκαν απόλυτες και ποσοστιαίες τιμές για κατηγορικές μεταβλητές, και μέσες τιμές (Means) με σταθερή απόκλιση (standard deviation – SD) ή αριθμητικοί μέσοι (Medians) με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range – IQR) ανάλογα με την κανονικότητα ή μη της κατανομής της εκάστοτε αριθμητικής μεταβλητής, αντίστοιχα. Η κανονικότητα των αριθμητικών μεταβλητών ελέγχθηκε με το Shapiro-Wilk test. Το Chi square test χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών. Το T-test για ανεξάρτητα δείγματα και το μη-παραμετρικό Wilcoxon–Mann–Whitney test χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις δύο ομάδων. Οι συντελεστές συσχέτισης Pearson's r and Spearman's rho χρησιμοποιήθηκαν σύμφωνα με την κανονικότητα ή μη των κατανομών, αντίστοιχα, για να διερευνηθεί η ύπαρξη θετικής ή αρνητικής συσχέτισης μεταξύ των σκορς Downes Score and SNAP-PE Score με τις μεταβλητές της ROTEM. Τέλος, για να αξιολογήσουμε την ανεξάρτητη επίδραση στο πηκτικό προφίλ όπως αντανακλάται από την ROTEM κατά την ανάπτυξη του ΣΑΔ, διενεργήσαμε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με το ΣΑΔ ως εξαρτημένη μεταβλητή και τις μεταβλητές της ROTEM, την προωρότητα, το φύλο, το ΒΓ, και το περιγεννητικό στρες ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Το στατιστικό πακέτο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ήταν το SPSS 26 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Για όλα τα τεστ, ως σημείο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το p-value <0.05.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα μας αποτέλεσαν 48 νεογνά (24 τελειόμηνα και 24 πρόωρα) [Median ΗΚ: 36 εβδομάδες (IQR: 34,25-38 εβδομάδες)] που ανέπτυξαν ΣΑΔ κατά τη διάρκεια της μελέτης, και συγκρίθηκαν με 282 υγιή νεογνά (198 τελειόμηνα και 84 πρόωρα) όσον αφορά στην EXTEM δοκιμασία, και τα οποία είχαν εισαχθεί σε παλαιότερη μελέτη της Μονάδας μας (130), και 102 νέα εισαχθέντα υγιή νεογνά (85 τελειόμηνα και 17 πρόωρα) όσον αφορά στις δοκιμασίες INTEM και FIBTEM. Τα γενικά χαρακτηριστικά της ομάδας μελέτης καθώς και των ομάδων ελέγχου παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**, ενώ τα κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και οι βιοχημικές παράμετροι των νεογνών με ΣΑΔ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 5. Γενικά χαρακτηριστικά των νεογνών με ΣΑΔ και των ομάδων ελέγχου.

	Νεογνά με ΣΑΔ (n=48)	Υγιή νεογνά – Ομάδα Α (n=282)	Υγιή νεογνά – Ομάδα Β (n=102)	Νεογνά με ΣΑΔ vs Ομάδα Α p-value	Νεογνά με ΣΑΔ vs Ομάδα Β p-value
Πρόωρα νεογνά					
n (%)	24 (48,98)	84 (29,79)	17 (16)		
ΗΚ σε εβδομάδες, Median (IQR)	35 (32,25- 35,75)	34,5 (33-35)	35 (34-36)	0,636*	0,443*
ΒΓ σε grams, Median (IQR)	2250 (1847,5- 2867,5)	2,150 (1842,5- 2,440)	2300 (2190- 2475)	0,202*	0,968*
Τρόπος τοκετού [KT, n (%)]	18 (75)	72 (85,7)	16 (94,1)	0,214^	0,207^
Φύλο [άρρεν, n (%)]	19 (79,2)	44 (52,4)	13 (76,5)	0,019 ^	1,000^
Τελειόμηνα νεογνά					
n (%)	24 (48,98)	198 (70,21%)	85 (80,19)		
ΗΚ σε εβδομάδες, Median (IQR)	38 (38-39)	39 (37-39)	38 (38-39)	0,039 *	0,053*
ΒΓ σε grams, Median (IQR)	3085 (2800- 3415)	3,245 (2907,5- 3492,5)	3250 (3000- 3575)	0,245*	0,077*
Τρόπος τοκετού [KT, n (%)]	19 (79,2)	78 (39,4)	34 (40)	<0,001 ^	0,001 ^
Φύλο [άρρεν, n (%)]	19 (79,2)	89 (44,9)	40 (47,1)	0,002 ^	0,006 ^

Συντομογραφίες: ΒΓ, βάρος γέννησης; ΗΚ, ηλικία κύησης; KT, καισαρική τομή; ΣΑΔ, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας; IQR, interquartile range - ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

*Χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό Mann Whitney U test.

^Χρησιμοποιήθηκε το chi square test.

Πίνακας 6. Κλινικά χαρακτηριστικά των νεογνών με ΣΑΔ και εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή (N=48).

Κλινικά χαρακτηριστικά	Τιμές
Δίδυμος κύηση, n (%)	3 (6,3)
Περιγεννητικό στρες, n (%)	21 (43,8)
Διαβήτη κύησης, n (%)	4 (8,3)
Προεκλαμψία, n (%)	4 (8,3)
Αποκόλληση πλακούντα, n (%)	4 (8,3)
IUGR, n (%)	2 (4,2)
SGA, n (%)	2 (4,2)
ELSCS, n (% όλων των ΚΤ)	33 (89,19)
Προγεννητικά στεροειδή, n (%)	9 (18,4)
CHD, n (%)	3 (6,2)
Ωρα προσκόμισης, Median (IQR)	5 (5-6,75)
Ph στην προσκόμιση, Mean (\pm SD)	7,32 (0,07)
Σύνδρομο διαφυγής αέρα, n (%)	12 (24,6)
PO ₂ /FiO ₂ (mmHg), Median (IQR)	230,4 (155,67-315)
Downes score, Mean (\pm SD)	2,35 (1,72)
SNAP-PE score, Mean (\pm SD)	5,71 (5,54)
WBC (K/ μ L), Mean (\pm SD)	17,06 (6,09)
Neu (K/ μ L), Mean (\pm SD)	11 (4,82)
NRBC (M/ μ L), Mean (\pm SD)	4,48 (0,64)
Hct (%), Mean (\pm SD)	45,8 (6,34)
PLT (K/ μ L), Mean (\pm SD)	260,57 (70,94)
CRP (mg/L), Median (IQR)	1,5 (0,7-2,2)

Abbreviations: ΚΤ, καισαρική τομή; ΣΑΔ, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας; CHD, congenital heart disease – συγγενής καρδιοπάθεια; CRP, C αντιδρώσα πρωτεΐνη; ELSCS, elective lower segment caesarean section – εκλεκτική καισαρική τομή; FiO₂, fraction of inspired oxygen; Hct, αιματοκρίτης; IQR, interquartile range – ενδοτεταρτημοριακό εύρος; IUGR, intrauterine growth restriction – ενδομήτρια καθυστέρηση στην αύξηση; Neu, neutrophils - ουδετερόφιλα; NRBC, αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων; PLT, αιμοπετάλια; PO₂, partial pressure of oxygen – μερική πίεση O₂; SD, τυπική απόκλιση; SGA, small for gestational age – μικρό για την ηλικία κύησης; SNAP-PE, Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension; WBC, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων.

Οι αριθμητικοί μέσοι και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη των δοκιμασιών EXTEM, INTEM και FIBTEM τόσο των νεογνών με ΣΑΔ, όσο και των νεογνών των δύο ομάδων ελέγχου φαίνονται στον **Πίνακα 7**. Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων έδειξε σημαντική παράταση των EXTEM CT και CFT, μείωση των EXTEM A10, MCF, και LI60, παράταση του INTEM CFT, μείωση των INTEM A10 και MCF, παράταση του FIBTEM CT, μείωση των FIBTEM A10 και MCF στα τελειόμηνα και τα πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ σε σύγκριση με τα υγιή (p-values < 0.001 εκτός από του FIBTEM CT στα πρόωρα νεογνά: p-value = 0.010).

Πίνακας 7. Σύγκριση των παραμέτρων της ROTEM μεταξύ υγιών νεογνών και νεογνών με ΣΑΔ.

ROTEM παράμετροι	EXTEM			INTEM			FIBTEM		
	Φυσιολογικά τελειόμηνα νεογνά (N=198)	Τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ (N=24)	p-value*	Φυσιολογικά τελειόμηνα νεογνά (N=85)	Τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ (N=24)	p-value*	Φυσιολογικά τελειόμηνα νεογνά (N=85)	Τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ (N=24)	p-value*
CT (sec)	41 (36-51)	63 (55-74)	<0,001	202 (184-223,5)	215 (182-243)	0,268	48 (41,5-56,5)	59,5 (50,25-70,75)	<0,001
CFT (sec)	58 (53-63)	122 (97-138)	<0,001	75 (63,5-90,5)	89 (81-108)	<0,001	263 (3,77-679)		
A10 (mm)	65 (59,75-69)	44 (42-47)	<0,001	54 (50-57)	48 (46-50)	<0,001	14 (12-17)	9 (8-11)	<0,001
MCF (sec)	66 (60-71)	53 (50-55)	<0,001	59 (55-62)	53 (50-55)	<0,001	16 (13-19)	10,5 (9-13)	<0,001
LI60 (%)	97 (95-99)	94 (92-95)	<0,001	93 (90-95)	93 (92-94)	0,963	100	100 (97-100)	0,189
	Φυσιολογικά πρόωρα νεογνά (N=84)	Πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ (N=24)		Φυσιολογικά πρόωρα νεογνά (N=17)	Πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ (N=24)		Φυσιολογικά πρόωρα νεογνά (N=17)	Πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ (N=24)	
CT (sec)	44 (37-51)	58 (49-64)	<0,001	202 (189-218)	198 (175-237)	0,980	48 (44-53)	57 (46-84,25)	0,010
CFT (sec)	57,5 (52-64,75)	101 (92-130)	<0,001	58 (51-76)	82 (65-103)	<0,001	118 (1,86-242)		
A10 (mm)	62 (57,25-68)	45 (42-52)	<0,001	58 (55-63)	47 (45-52)	<0,001	17 (14-20)	10 (7-13)	<0,001
MCF (sec)	64 (57,25-70,75)	51 (49-57)	<0,001	62 (59-67)	53 (48-57)	<0,001	19 (15-23)	11 (7,75-14)	<0,001

LI60 (%)	96 (93-100)	91 (91-94)	<0,0 01	92,5 (90,75-94,25)	92 (90-94)	0,38 2	100 (99-100)	100 (97,5- 100)	0,94 8
----------	-------------	------------	-----------------------	--------------------	------------	-----------	--------------	--------------------	-----------

Συντομογραφίες: A10, ισχύς του θρόμβου στα 10 λεπτά (mm); CFT, χρόνος σχηματισμού θρόμβου (seconds); CT, χρόνος πήξης (seconds); EXTEM, extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της εξωγενούς οδού; FIBTEM, fibrin-based extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο του ινωδογόνου; INTEM, intrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της ενδογενούς οδού; IQR, interquartile range – ενδοτεταρτημοριακό εύρος; LI60, δείκτης λύσης στα 60 λεπτά (%); MCF, μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (mm); ROTEM, rotational thromboelastometry – περιστροφική θρομβοελαστομετρία.

Όλα τα δεδομένα παρουσιάζονται με Median (IQR).

*Χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό Mann Whitney U test.

Η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση (**Πίνακας 8**) ότι το ΣΑΔ συνδέεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με μεγαλύτερο EXTEM CT, μικρότερα EXTEM A10, MCF, και LI60, INTEM A10 και MCF, FIBTEM A10 και MCF όταν έχουν σταθμιστεί για το φύλο, την προωρότητα, το ΒΓ και το περιγεννητικό στρες (p-values <0.001).

Πίνακας 8. Αποτελέσματα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με το ΣΑΔ ως εξαρτημένη μεταβλητή και τις μεταβλητές της ROTEM, την προωρότητα, το φύλο, το ΒΓ, και το περιγεννητικό στρες ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

ROTEM parameters	OR	95% CI	p-value
EXTEM CT (sec)	1,087	1,050-1,126	<0,001
EXTEM CFT (sec)	990,825	0,000- 2,603x10 ¹²⁴	0,961
EXTEM A10 (mm)	0,778	0,716-0,845	<0,001
EXTEM MCF (mm)	0,866	0,818-0,916	<0,001
EXTEM LI60 (%)	0,846	0,774-0,925	<0,001
INTEM CT (sec)	0,996	0,979-1,013	0,649
INTEM CFT (sec)	1,012	0,994-1,031	0,192
INTEM A10 (mm)	0,840	0,752-0,939	0,002
INTEM MCF (mm)	0,786	0,685-0,904	<0,001
INTEM LI60 (%)	0,869	0,764-1,050	0,174
FIBTEM CT (sec)	1,002	0,995-1,009	0,550
FIBTEM CFT (sec)	0,827	0,000- 1,7396x10 ³⁴	0,996
FIBTEM A10 (mm)	0,511	0,354-0,739	<0,001
FIBTEM MCF (mm)	0,594	0,448-0,787	<0,001
FIBTEM LI60 (%)	1,067	0,912-1,248	0,420

Συντομογραφίες: CI, confidence interval - διάστημα εμπιστοσύνης; CFT, χρόνος σχηματισμού θρόμβου (seconds); CT, χρόνος πήξης (seconds); EXTEM, extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της εξωγενούς οδού; FIBTEM, fibrin-based extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο του ινωδογόνου; INTEM, intrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της ενδογενούς οδού; IVH, intraventricular hemorrhage – ενδοκοιλιακή αιμορραγία; LI60, δείκτης λύσης στα 60 λεπτά (%); MCF, μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (mm); OR, Odds ratio – σχετικός λόγος; ROTEM, rotational thromboelastometry – περιστροφική θρομβοελαστομετρία.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των Downes Score or SNAP-PE Score και των παραμέτρων της ROTEM (**Πίνακας 9**).

Πίνακας 9. Downes Score και SNAP-PE Score σε σχέση με τις μεταβολές των παραμέτρων της ROTEM.

	CT (sec)	CFT (sec)	A10 (mm)	MCF (mm)	LI60 (%)
EXTEM					
Downes Score					
Correlation coefficient	-0.062*	-0.163*	0.186*	0.262*	0.226*
P-value	0.688	0.29	0.227	0.086	0.14
SNAP-PE Score					
Correlation coefficient	-0.055*	-0.261*	0.067*	0.036*	0.052*
P-value	0.714	0.077	0.654	0.811	0.727
INTEM					
Downes Score					
Correlation coefficient	-0.024*	-0.192*	0.155*	0.163*	0.053**
P-value	0.877	0.212	0.316	0.29	0.732
SNAP-PE Score					
Correlation coefficient	-0.103*	-0.245*	0.122*	0.094*	-0.153**
P-value	0.489	0.096	0.414	0.531	0.304
FIBTEM					
Downes Score					
Correlation coefficient	-0.113*	0.483*	0.022*	0.172**	-0.128**
P-value	0.466	0.517	0.888	0.264	0.409
SNAP-PE Score					
Correlation coefficient	0.074*	-0.392*	-0.048*	-0.134	0.084**
P-value	0.623	0.442	0.749	0.376	0.575

Συντομογραφίες: A10, ισχύς του θρόμβου στα 10 λεπτά (mm); CFT, χρόνος σχηματισμού θρόμβου (seconds); CT, χρόνος πήξης (seconds); EXTEM, extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της εξωγενούς οδού; FIBTEM, fibrin-based extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο του ινωδογόνου; INTEM, intrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της ενδογενούς οδού; LI60, δείκτης λύσης στα 60 λεπτά (%); MCF, μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (mm); ROTEM, rotational thromboelastometry – περιστροφική θρομβοελαστομετρία SNAP-PE, Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension.

*Χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson's r.

**Χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho.

Οι κλινικές εκβάσεις των νεογνών με ΣΑΔ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 10**.

Πίνακας 10. Κλινικές εκβάσεις των νεογνών με ΣΑΔ.

Κλινική έκβαση	Τιμές
IVH grade I, n (%)	18 (37.5)
Οξυγονοθεραπεία, μέρες, Median (IQR)	4 (2-6.62)
Ημέρα πλήρους εντερικής σίτισης, Median (IQR)	8 (5.75-9.25)
Ημέρες νοσηλείας, Median (IQR)	12.5 (8.25-21)
ΒΠΔ, n (%)	2 (4.2)
Θνητότητα, n (%)	1 (2)

Συντομογραφίες: ΒΠΔ, βρογχοπνευμονική δυσπλασία; ΣΑΔ, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας; IQR, interquartile range – ενδοτεταρτημοριακό εύρος; IVH, intraventricular hemorrhage – ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH) παρατηρήθηκε σε 18 νεογνά με ΣΑΔ, η οποία ήταν σε όλα 1^ο βαθμού. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της IVH και των παραμέτρων της ROTEM (Πίνακας 11). Επίσης, σοβαρά αιμορραγικά συμβάματα δεν παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό της μελέτης.

Πίνακας 11. Συσχέτιση των μεταβλητών της ROTEM στα νεογνά με ΣΑΔ με την IVH.

ROTEM μεταβλητές		IVH [^]		p-value
		Νεογνά με IVH (n= 18)	Νεογνά χωρίς IVH (n= 30)	
EXTEM CT (sec)	Median (IQR)	58 (49-64,5)	59,5 (52,75-67)	0,427**
EXTEM CFT (sec)	Median (IQR)	107 (95,5-129)	110,5 (92,5-137)	1,000**
EXTEM A10 (mm)	Mean (±SD)	45 (5,969)	46,04 (7,721)	0,233*
EXTEM MCF (sec)	Median (IQR)	50 (49-54,5)	52,5 (49,25-58,75)	0,388**
EXTEM LI60 (%)	Median (IQR)	93 (91-95)	93 (91-95)	0,894**
INTEM CT (sec)	Mean (±SD)	211,44 (34,398)	211,84 (43,066)	0,403*
INTEM CFT (sec)	Median (IQR)	84 (79,5-98,75)	96 (67-114,5)	0,454**
INTEM A10 (mm)	Mean (±SD)	47,88 (5,807)	47,88 (7,628)	0,239*
INTEM MCF (sec)	Mean (±SD)	52,81 (5,063)	53,12 (6,133)	0,514*
INTEM LI60 (%)	Median (IQR)	92,5 (90,25-94)	93 (91-94)	0,936**
FIBTEM CT (sec)	Median (IQR)	63 (51,25-82,75)	56 47,5-80,5)	0,356**
FIBTEM CFT (sec)	Median (IQR)	1,45 (1,68-490,22)	286,34 (1,68-571)	0,800**
FIBTEM A10 (mm)	Mean (±SD)	10,06 (4,389)	10,56 (3,675)	0,314*
FIBTEM MCF (sec)	Median (IQR)	9,5 (7-16,25)	11 (8-14)	0,376**
FIBTEM LI60 (%)	Median (IQR)	100 (97,25-100)	100 (98-100)	0,987**

Συντομογραφίες: A10, ισχύς του θρόμβου στα 10 λεπτά (mm); CFT, χρόνος σχηματισμού θρόμβου (seconds); CT, χρόνος πήξης (seconds); EXTEM, extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της εξωγενούς οδού; FIBTEM, fibrin-based extrinsically activated TEM – για τον έλεγχο του ινωδογόνου; INTEM, intrinsically activated TEM – για τον έλεγχο της ενδογενούς οδού; IQR, interquartile range – ενδοτεταρτημοριακό εύρος; IVH, intraventricular hemorrhage – ενδοκοιλιακή αιμορραγία; LI60, δείκτης λύσης στα 60 λεπτά (%); MCF, μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (mm).

[^]Όλα τα νεογνά με IVH είχαν 1^ο βαθμού IVH.

*Χρησιμοποιήθηκε το T-test για ανεξάρτητα δείγματα.

**Χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό Mann Whitney U test.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας, διερευνήσαμε τις μεταβολές των παραμέτρων της ROTEM σε νεογνά με ΣΑΔ, και εξετάσαμε τις μεταβολές των δοκιμασιών EXTEM, INTEM και FIBTEM σε αυτά τα νεογνά σε σύγκριση με τα φυσιολογικά νεογνά. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ένα πιο υποπηκτικό προφίλ (παράταση των CT και CFT, και μείωση του A10, δηλαδή παρατεταμένο χρόνο σχηματισμού θρόμβου και μικρότερο μέγεθος θρόμβου στα 10 λεπτά, αντίστοιχα) με υψηλότερη ινωδολυτική δυναμική (μικρότερο LI60) τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ σε σύγκριση με τα υγιή νεογνά.

Τα νεογνά έχουν αιμοστατικό έλλειμμα σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες, αλλά το αιμοστατικό τους σύστημα φαίνεται να βρίσκεται σε λειτουργική ισορροπία [36]. Έχουν μειωμένα επίπεδα των περισσότερων παραγόντων πήξης, εκτός από του ινωδογόνου, του παράγοντα V (FV), του παράγοντα VIII (FVIII) και του παράγοντα von Willebrand (vWF), σε σύγκριση με τους ενήλικες, κάτι το οποίο οδηγεί σε πιο μικρούς χρόνους πήξης (CT) (90,172). Επιπροσθέτως, τα νεογνά παρουσιάζουν επηρεασμένες ιδιότητες πολυμερισμού της ινικής, που θα μπορούσε να συμβάλει στη μειωμένη ισχύ του θρόμβου (136,172). Τέλος, τα νεογνά έχουν αυξημένο ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου [tissue-plasminogen activator (t-PA)] και μειωμένα επίπεδα αναστολέα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου [plasminogen activator inhibitor (PAI)] και α2-αντιπλασμίνης, σε σύγκριση με τους ενήλικες, πιθανόν οδηγώντας σε πιο έντονη ινωδολυτική δραστηριότητα (137,172).

Το ΣΑΔ χαρακτηρίζεται από διάχυτες ατελεκτασίες, υψηλή διαπερατότητα εξαιτίας επιθηλιακής βλάβης, πνευμονικό οίδημα, εναπόθεση ινικής οδηγώντας σε σχηματισμούς δίκην υαλίνης μεμβράνης, και τέλος σε δεξιά προς αριστερά διαφυγή της πνευμονικής αιματικής κυκλοφορίας (66,173–175). Η τετραπλάσια αύξηση επινεφρίνης σε νεογνά με ΣΑΔ (176), μπορεί να προκαλέσει αγγειοσύσπαση και ακολούθως επιθηλιακή βλάβη, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε συγκόλληση αιμοπεταλίων και σχηματισμό θρόμβου (177). Εκτός από την αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η παρατηρούμενη υπερπηκτικότητα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ανεπάρκειας συμπαράγοντα ηπαρίνης, της αυξημένης αντι-ηπαρινικής δράσης των αιμοπεταλίων και αυξημένου ενεργοποιητή ή της ποιοτικής ανεπάρκειας του ινωδογόνου των νεογνών (178–180). Η εξέλιξη του ΣΑΔ προκαλεί κατανάλωση παραγόντων πήξης. Πρώτα μειώνονται οι FV και FVIII και τα αιμοπετάλια, ακολουθούμενα από τους παράγοντες I και II. Καθώς η διαδικασία της πήξης προχωράει, η ινωδολυτική δραστηριότητα αυξάνεται με την παραγωγή προϊόντων αποδόμησης ινικής. Η κατανάλωση παραγόντων πήξης και η δράση αντιθρομβίνης των προϊόντων αποδόμησης ινικής, τελικά, οδηγούν σε υποπηκτικότητα (181). Ο Brus και συν. (72) βρήκαν υψηλά επίπεδα συμπλέγματος θρομβίνης/αντιθρομβίνης (TAT) σε πρόωρα νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ σε σύγκριση με πρόωρα νεογνά με ήπιο/μέτριο ΣΑΔ, ενώ ο Yurdakok και συν. (74) βρήκαν φυσιολογικά επίπεδα TAT σε νεογνά με ΣΑΔ τις πρώτες ώρες ζωής. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι στα αρχικά στάδια του ΣΑΔ η αυξημένη θρομβωτική δραστηριότητα δεν είναι προεξέχουσα. Επίσης, ο Brus και συν. (72) ανέφεραν αυξημένα επίπεδα t-PA σε πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ τις πρώτες 6-12 ώρες ζωής, ενώ ο Yurdakok και συν. (74) βρήκαν φυσιολογικά επίπεδα t-PA, αλλά αυξημένα PAI σε πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ τις πρώτες 6 ώρες ζωής. Η διαφορά στα ανωτέρω αποτελέσματα μάλλον οφείλονται στα διαφορετικά στάδια του ΣΑΔ, δείχνοντας την ανεπάρκεια που υπάρχει όσον αφορά στην πήξη και την ινωδόλυση στις διάφορες φάσεις του ΣΑΔ. Επιπρόσθετα, οι μελέτες αυτές (72,74) εξέτασαν μεμονωμένους παράγοντες πήξης χωρίς να μπορούν ουσιαστικά να σκιαγραφήσουν σφαιρικά το αιμοστατικό προφίλ των νεογνών με ΣΑΔ.

Το δείγμα μας αποτελούνταν κυρίως από μέτρια/ όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά με ήπιο/ μέτριο ΣΑΔ, ο αριθμητικός μέσος της ώρας διενέργειας της ROTEM ήταν η 5^η ώρα ζωής (IQR: 5-6,75) και βρήκαμε υποπηκτικό προφίλ και αυξημένη ινωδολυτική δυναμική σε αυτά τα νεογνά σε σχέση με τα φυσιολογικά. Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα των Watkins και συν. (182) και Go και συν. (183). Ο Watkins και συν. (182) συνέκριναν τις παραμέτρους της θρομβοελαστογραφίας (TEG) 13 νεογνών με αναπνευστική ανεπάρκεια με 11 υγιή πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Ενώ οι μεταβλητές R, RK, Angle και MA ήταν όμοιες στις δύο ομάδες τις πρώτες ώρες ζωής, στις 48 ώρες είχαν σημαντικές διαφορές. Η αναφερόμενη παράταση των R και RK αποδόθηκε σε πηκτικούς παράγοντες και αναστολές του πλάσματος, ενώ η μείωση του MA σε νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια αποδόθηκε στην απώλεια των αιμοπεταλίων. Στα αρχικά στάδια του ΣΑΔ η επιθηλιακή βλάβη ενεργοποιεί το σύστημα της πήξης οδηγώντας σε υπερπηκτικότητα (184), αλλά όπως ο Watkins και συν. (182) έδειξαν, στην πορεία της νόσου η κατανάλωση των πηκτικών παραγόντων οδηγεί σε υποπηκτικότητα. Τα αποτελέσματά μας πιθανόν απεικονίζουν αυτό το στάδιο της κατανάλωσης παραγόντων. Ο Go και συν. (183) έδειξαν ότι το ινωδογόνο επηρεάζεται σε νεογνά με ΣΑΔ ($p < 0.001$; β : -0,141). Η μείωση/ δυσλειτουργία του ινωδογόνου είναι επίσης εμφανής στα νεογνά με ΣΑΔ στην μελέτη μας όπως αναδεικνύεται από τα χαμηλότερα FIBTEM A10 και MCF που τείνουν να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατο του επιπέδου ινωδογόνου πλάσματος (185).

Αξιοσημείωτο είναι επίσης, ότι ενώ το 43,8% του υπό μελέτη πληθυσμού είχε περιγεννητικό στρες, μετά από στάθμιση γι' αυτό στη λογιστική παλινδρόμηση, το ΣΑΔ φάνηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας για τις ίδιες μεταβολές των παραμέτρων της ROTEM όπως στο περιγεννητικό στρες (151).

Στην μελέτη μας δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των σκορς Downes and SNAP-PE με τις μεταβολές των παραμέτρων της ROTEM, πιθανόν επειδή το δείγμα μας αποτελούνταν κυρίως από νεογνά με ήπιο/ μέτριο ΣΑΔ.

Τέλος, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της IVH πρώτου βαθμού και των μεταβολών των παραμέτρων της ROTEM. Αναφορικά με την παθολογία της IVH, οι διαταραχές της πήξης μπορεί να επιδεινώνουν την αιμορραγία (186), αλλά η IVH αποδίδεται κυρίως στον συνδυασμό της ανώριμης αγγείωσης του εγκεφάλου, τις μεταβολές στην εγκεφαλική αιματική ροή [cerebral blood flow (CBF)], και την επηρεασμένη εγκεφαλική αυτορρύθμιση στα σοβαρά άρρωστα νεογνά (187).

Η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, το δείγμα μας ήταν μικρό, περιορίζοντας την πιθανότητα να βρεθούν σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με συγκεκριμένες νεογνικές εκβάσεις. Επίσης, νεογνά <28 εβδομάδων ΗΚ δεν υπήρχαν στην μελέτη μας, κάτι το οποίο περιόρισε περισσότερο την διερεύνηση νεογνικών εκβάσεων όπως η ΒΠΔ. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι συμβατικά τεστ πήξης δεν διενεργήθηκαν την ίδια στιγμή για να συσχετιστούν με τις παραμέτρους της ROTEM, λόγω της πρακτικής των ελάχιστων χειρισμών και του περιορισμένου υπολειπόμενου όγκου αίματος. Τέλος, δεν είχαμε διαδοχικές μετρήσεις ROTEM έτσι ώστε να διερευνήσουμε τις μεταβολές στις παραμέτρους της ROTEM στην πορεία της νόσου.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέτρια/όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ παρουσιάζουν υποπηκτικό προφίλ με υπερνωδολυτική δυναμική σε σχέση με τα υγιή νεογνά. Η ROTEM φαίνεται ένα, πιθανόν, χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση των μεταβολών αναφορικά με το αιμοστατικό προφίλ καθώς επίσης και για την εντόπιση διαταραχών της πήξης και της ινωδόλυσης σε νεογνά με ΣΑΔ. Περαιτέρω μελέτες κοορτής είναι απαραίτητες για την διευκρίνιση της επίδρασης του ΣΑΔ στην αιμόσταση των νεογνών καθώς και για τον καθορισμό του ρόλου της ROTEM στην διάγνωση και αντιμετώπιση των διαταραχών της πήξης στα νεογνά με ΣΑΔ.

8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Εκτός από την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) αποτελεί πιθανό ενεργοποιητή του μηχανισμού της πήξης. Παρόλο που το ΣΑΔ έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί την ενδοαγγειακή πήξη και προκαλεί διαταραχές στην ινωδόλυση, λίγες μελέτες έχουν ερευνήσει αυτό το ζήτημα. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα θρομβίνης/ αντιθρομβίνης III (TAT) και η μειωμένη δραστηριότητα αντιθρομβίνης III (AT) που παρατηρούνται σε νεογνά με ΣΑΔ έχουν συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της νόσου. Αντίθετα, μια πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το AT δεν επηρεάστηκε από το ΣΑΔ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η θεραπεία με επιφανειοδραστικό παράγοντα, από την έναρξή της, μείωσε τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της νόσου και άλλαξε την πορεία της μετά τη δεκαετία του '80. Επί του παρόντος, η εμφάνιση του "αλεσμένου γυαλιού" με αεροβρογχόγραμμα και υπο-αερισμό στην ακτινογραφία θώρακος σπάνια παρατηρείται. Παρά την αλλαγή της νόσου τις τελευταίες δεκαετίες, το ΣΑΔ εξακολουθεί να αξίζει να διερευνηθεί ως πιθανός μεταγεννητικός παράγοντας κινδύνου για αιμορραγικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σκοπός: Σκοπός μας ήταν να αξιολογήσουμε το αιμοστατικό προφίλ των νεογνών με ΣΑΔ χρησιμοποιώντας την περιστροφική θρομβοελαστομετρία (ROTEM).

Μέθοδοι και Υλικά: Διερεγγήσαμε μια μελέτη παρατήρησης από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Νοέμβριο του 2020 στη ΜΕΝΝ του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων». Συμπεριλήφθηκαν πρόωρα και τελειόμνηνα νεογνά με ΣΑΔ που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΝΝ και πραγματοποιήθηκαν δοκιμασίες EXTEM (εξωγενής οδός που ενεργοποιείται από ιστικό παράγοντα), INTEM (ενδογενής οδός που ενεργοποιείται με ελλαγικό οξύ) και FIBTEM (με αναστολέα αιμοπεταλίων κυτοχλασίνη D).

Αποτελέσματα: Ένα υποπηκτικό προφίλ σημειώθηκε σε νεογνά με ΣΑΔ σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, εκφραζόμενο ως σημαντική παράταση του EXTEM CT (χρόνος πήξης) και CFT (χρόνος σχηματισμού θρόμβου), καθώς και χαμηλότερα EXTEM A10 (εύρος στα 10 λεπτά), MCF (μέγιστη σταθερότητα θρόμβου), και LI60 (δείκτης λύσης στα 60'). Επιπλέον, η παράταση του INTEM CFT και FIBTEM CT και η μείωση των INTEM και FIBTEM A10 και MCF βρέθηκαν σε νεογνά με RDS. Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι το ΣΑΔ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας για τις αναβρεθείσες μεταβολές στις μεταβλητές της ROTEM.

Συμπεράσματα: Το ΣΑΔ σχετίζεται με υποπηκτικό προφίλ και υπερ-ινωδολυτική δυναμική σε σύγκριση με υγιή νεογνά. Μεγαλύτερες μελέτες είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό του ρόλου της ROTEM στη διάγνωση και τη διαχείριση των διαταραχών πήξης σε νεογνά με ΣΑΔ.

9. SUMMARY (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ)

Introduction: Apart from the activation of the inflammation cascade, respiratory distress syndrome (RDS) is a possible trigger of a coagulative state. Even though RDS has been found to activate intravascular coagulation and cause abnormalities in fibrinolysis, few studies have addressed this issue. What is more, the elevated thrombin/ antithrombin III (TAT) complexes and reduced antithrombin III (AT) activity seen in neonates with RDS have been correlated with the severity of the disease. On the contrary, a more recent study showed that AT was not affected by RDS. This may be due to the fact that the surfactant therapy, since its initiation, decreased the incidence and severity of the disease and changed its course after the 80's. Currently, the “ground glass” appearance with air bronchogram and hypo-aeration are rarely seen. Despite the change of the disease the past decades, RDS remains a worth exploring postnatal risk factor for bleeding and thromboembolic events

Aim: We aimed to evaluate the hemostatic profile of neonates with RDS using rotational thromboelastometry (ROTEM).

Methods and Materials: An observational study was conducted from November 2018 to November 2020 in the NICU of General Hospital of Nikaia “Aghios Panteleimon”. Preterm and term neonates with RDS hospitalized in the NICU were included and EXTEM (tissue factor-triggered extrinsic pathway), INTEM (ellagic acid activated intrinsic pathway), and FIBTEM (with platelet inhibitor cytochalasin D) assays were performed at the onset of the disease.

Results: A hypocoagulable profile was noted in neonates with RDS compared to controls, expressed as significant prolongation of EXTEM CT (clotting time) and CFT (clot formation time), lower EXTEM A10 (amplitude at 10 minutes), MCF (maximum clot firmness), and LI60 (lysis index). Furthermore, prolongation of INTEM CFT and FIBTEM CT, and decreased INTEM and FIBTEM A10 and MCF were found in neonates with RDS. Multivariable logistic regression analysis showed that RDS is an independent factor for the recorded alterations in ROTEM variables.

Conclusions: RDS is associated with hypocoagulable profile and hyperfibrinolytic potential compared to healthy neonates. More and larger studies are necessary to determine the role of ROTEM analysis in the diagnosis and management of coagulation derangements in neonates with RDS.

III. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Halliday HL. The fascinating story of surfactant. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(4):327–32.
2. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet Gynecol*. 1947 Jun;53(6):996–1007.
3. Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1957 May;95(1):170–2.
4. Avery ME, Mead J. Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1959 May 1;97(5_PART_I):517.
5. Liszewski MC, Stanescu AL, Phillips GS, Lee EY. Respiratory Distress in Neonates: Underlying Causes and Current Imaging Assessment. *Radiol Clin North Am*. 2017 Jul;55(4):629–44.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep 1;126(3):443–56.
7. Chowdhury N, Giles BL, Dell SD. Full-Term Neonatal Respiratory Distress and Chronic Lung Disease. *Pediatr Ann*. 2019 Apr 1;48(4):e175–81.
8. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F, editors. Respiratory Distress Syndrome. In: Gomella's Neonatology. 8th ed. New York Chicago San Francisco Athens London Madrid Mexico City Milan New Delhi Singapore Sydney Toronto: McGraw Hill; 2020. p. 1043–50.
9. Liu J, Shi Y, Dong J, Zheng T, Li J, Lu L, et al. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Oct;123(19):2640–4.
10. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jun;162(6):1421–7.
11. Fraga M, Guttentag S. Lung development: embryology, growth, maturation, and developmental biology. In: Gleason C, Devaskar S, editors. Avery's Diseases of the Newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 571–83.
12. Ανδρόνικου Σ. Ανάπτυξη του πνεύμονα. In: Κώσταλος X, editor. Νεογνολογία. 1η έκδοση. Αθήνα: ιατρικές εκδόσεις Λίτσας; 1996. p. 404–5.
13. De Luca D, Cogo P, Kneyber MC, Biban P, Semple MG, Perez-Gil J, et al. Surfactant therapies for pediatric and neonatal ARDS: ESPNIC expert consensus opinion for future research steps. *Crit Care*. 2021;25(1):75.
14. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol*. 2015 Jan;16(1):27–35.
15. Ariki S, Nishitani C, Kuroki Y. Diverse functions of pulmonary collectins in host defense of the lung. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:532071.

16. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med*. 2002 Dec 26;347(26):2141–8.
17. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome [Internet]. *StatPearls*. 2021.
18. Verlato G, Cogo PE, Balzani M, Gucciardi A, Burattini I, De Benedictis F, et al. Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):102–8.
19. Levit O, Jiang Y, Bizzarro MJ, Hussain N, Buhimschi CS, Gruen JR, et al. The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2009 Dec;66(6):693–7.
20. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res*. 2001 Aug;50(2):157–62.
21. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004 Mar 25;350(13):1296–303.
22. Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD, et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1575-82.
23. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw*. 2015;34(4):231–8.
24. Valls-i-Soler A, Carnielli V, Claris O, de la Cruz Bértolo J, Halliday HL, Hallman M, et al. EuroNeoStat: a European information system on the outcomes of care for very-low-birth-weight infants. *Neonatology*. 2008;93(1):7–9.
25. Farrell PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis*. 1975 May;111(5):657–88.
26. Torday J. Cellular timing of fetal lung development. *Semin Perinatol*. 1992 Apr;16(2):130–9.
27. Robertson B, Berry D, Curstedt T, Grossmann G, Ikegami M, Jacobs H, et al. Leakage of protein in the immature rabbit lung; effect of surfactant replacement. *Respir Physiol*. 1985 Sep;61(3):265–76.
28. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019 Jul;56(7):729–40.
29. Hacking D, Watkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Mar;84(2):F117-21.
30. March of Dimes Foundation. Neonatal Death [Internet]. 2017.
31. Lacaze-Masmonteil T. Expanded use of surfactant therapy in newborns. *Clin Perinatol*. 2007 Mar;34(1):179–89, ix.
32. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010 Dec;10(12):826–37.
33. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J intensive care*. 2014;2(1):67.

34. Wigglesworth JS. Pathology of neonatal respiratory distress. *Proc R Soc Med.* 1977 Dec;70(12):861–3.
35. Schmidt B, Vegh P, Weitz J, Johnston M, Caco C, Roberts R. Thrombin/antithrombin III complex formation in the neonatal respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Apr;145(4 Pt 1):767–70.
36. Merritt TA, Stuard ID, Puccia J, Wood B, Edwards DK, Finkelstein J, et al. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1981 Jun;98(6):949–56.
37. Singer DB. Morphology of hyaline membrane disease and its pulmonary sequelae. In: Stern L, editor. *Hyaline Membrane Disease Pathogenesis and Pathophysiology.* Orlando: Grune and Stratton; 1984. p. 63–9.
38. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology.* 2008;94(3):190–6.
39. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, et al. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):494–8.
40. Turunen R, Nupponen I, Siitonen S, Repo H, Andersson S. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. *Pediatrics.* 2006 Feb;117(2):448–54.
41. deMello DE, Chi EY, Doo E, Lagunoff D. Absence of tubular myelin in lungs of infants dying with hyaline membrane disease. *Am J Pathol.* 1987 Apr;127(1):131–9.
42. Gandy G, Jacobson W, Gairdner D. Hyaline membrane disease. I. Cellular changes. *Arch Dis Child.* 1970 Jun;45(241):289–310.
43. Ikegami M, Lewis JF, Tabor B, Rider ED, Jobe AH. Surfactant protein A metabolism in preterm ventilated lambs. *Am J Physiol.* 1992 Jun;262(6 Pt 1):L765-72.
44. Hallman M, Marttila R, Pertile R, Ojaniemi M, Haataja R. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology.* 2007;91(4):298–302.
45. Davis GM, Bureau MA. Pulmonary and chest wall mechanics in the control of respiration in the newborn. *Clin Perinatol.* 1987 Sep;14(3):551–79.
46. Rudolph AM, Drorbaugh JE, Auld PA, Rudolph AJ, Nadas AS, Smith CA, et al. Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1961 Apr;27:551–66.
47. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwé W, Jespers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2004;364(9449):1945–9.
48. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr.* 1979 Jan;94(1):118–21.
49. Victor YH. Effect of body position on gastric emptying in the neonate. *Arch Dis Child.* 1975 Jul;50(7):500–4.
50. Engle WD, Arant BS, Wiriyathian S, Rosenfeld CR. Diuresis and respiratory distress syndrome: physiologic mechanisms and therapeutic implications. *J Pediatr.* 1983 Jun;102(6):912–7.

51. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1983 Oct;103(4):618–23.
52. Greenough A, Robertson N. Acute respiratory diseases in the newborn. In: Rennie J, Robertson N, editors. *Textbook of Neonatology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 481–607.
53. Downes JJ, Vidyasagar D, Boggs TRJ, Morrow GM 3rd. Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid–base and blood-gas correlations. *Clin Pediatr (Phila).* 1970;9(6):325–31.
54. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 1993 Mar;91(3):617–23.
55. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001 Jan;138(1):92–100.
56. SNAP-PE [Internet]. Société Française d’Anesthésie et de Réanimation. [cited 2021 Sep 22]. Available from: https://sfar.org/scores/snap_pe.php
57. Gentili A, Pasini L, Iannella E, Landuzzi V, Lima M, Bacchi Reggiani ML, et al. Predictive outcome indexes in neonatal Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Sep;28(13):1602–7.
58. Szymonowicz W, Yu VY, Wilson FE. Antecedents of periventricular haemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth. *Arch Dis Child.* 1984 Jan;59(1):13–7.
59. Márquez-González H, Jiménez-Báez MV, Muñoz-Ramírez CM, Yáñez-Gutiérrez L, Huelgas-Plaza AC, Almeida-Gutiérrez E, et al. Development and validation of the Neonatal Mortality Score-9 Mexico to predict mortality in critically ill neonates. *Arch Argent Pediatr.* 2015 Jun;113(3):213–20.
60. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997 Feb;23(2):201–7.
61. Narayanan A, Batra P, Faridi M, Harit D. PaO₂/FiO₂ Ratio as Predictor of Mortality in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome. *Am J Perinatol.* 2019 May 3;36(06):609–14.
62. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. *JAMA.* 2010 Jul 28;304(4):419.
63. Pramanik AK. Respiratory Distress Syndrome [Internet]. Medscape. 2020 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/976034-overview>
64. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-147.e8.
65. Brus F, Van Oeveren W, Okken A, Oetomo SB. Disease severity is correlated with plasma clotting and fibrinolytic and kinin-kallikrein activity in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1997 Jan;41(1):120–7.
66. Schmidt BK. Antithrombin III deficiency in neonatal respiratory distress syndrome.

- Blood Coagul Fibrinolysis. 1994 Jan;5 Suppl 1:S13-7; discussion S59-64.
67. Singhal KK, Parton LA. Plasminogen Activator Activity in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: Relationship to the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Res.* 1996 Feb;39(2):229–35.
 68. Brus F, Van Oeveren W, Heikamp A, Okken A, Oetomo SB. Leakage of protein into lungs of preterm ventilated rabbits is correlated with activation of clotting, complement, and polymorphonuclear leukocytes in plasma. *Pediatr Res.* 1996 Jun;39(6):958–65.
 69. Chan AK, Berry L, Mitchell L, Baranowski B, O’Brodivich H, Andrew M. Effect of a novel covalent antithrombin-heparin complex on thrombin generation on fetal distal lung epithelium. *Am J Physiol.* 1998;274(6):L914-21.
 70. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. Drazen JM, editor. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):562–72.
 71. Kambas K, Chrysanthopoulou A, Kourtzelis I, Skordala M, Mitroulis I, Rafail S, et al. Endothelin-1 Signaling Promotes Fibrosis In Vitro in a Bronchopulmonary Dysplasia Model by Activating the Extrinsic Coagulation Cascade. *J Immunol.* 2011 Jun 1;186(11):6568–75.
 72. Brus F, Oetomo SB, Schieving J, Groothuis E, Okken A, van Oeveren W. Increased tissue-type plasminogen activator antigen release is not accompanied by increased systemic fibrinolytic activity in severe neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1999 Apr;45(4 Pt 1):588–94.
 73. Mautone A, Giordano P, Montagna O, Quercia M, Altomare M, De Mattia D. Coagulation and fibrinolytic systems in the ill preterm newborn. *Acta Paediatr.* 1997 Oct;86(10):1100–4.
 74. Yurdakök M, Yiğit S, Gürakan B, Dünder S, Kirazli S. Thrombin-antithrombin III and prothrombin fragment 1.2 levels in early respiratory distress syndrome. *Am J Hematol.* 1996 Mar;51(3):247–8.
 75. Yurdakök M, Yiğit S. Hemostatic system in early respiratory distress syndrome: reduced fibrinolytic state? *Turk J Pediatr.* 41(4):489–93.
 76. Yurdakök M, Yiğit S, Gürakan B, Dünder S, Kirazli S. Plasma plasminogen levels in early respiratory distress syndrome. *Turk J Pediatr.* 38(2):195–7.
 77. Yurdakök M, Korkmaz A, Kirazli S, Aygün C, Yiğit S. Global fibrinolytic capacity in early respiratory distress syndrome: a pilot study. *Am J Hematol.* 2002 Apr;69(4):255–7.
 78. Viscardi RM, Broderick K, Sun CC, Yale-Loehr AJ, Hessamfar A, Taciak V, et al. Disordered pathways of fibrin turnover in lung lavage of premature infants with respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Aug;146(2):492–9.
 79. Peters M, Ten Cate JW, Breederveld C, De Leeuw R, Emeis J, Koppe J. Low antithrombin III levels in neonates with idiopathic respiratory distress syndrome: poor prognosis. *Pediatr Res.* 1984 Mar;18(3):273–6.
 80. van den Berg W, Breederveld C, ten Cate JW, Peters M, Borm JJ. Low antithrombin III: accurate predictor of idiopathic respiratory distress syndrome in premature neonates. *Eur J Pediatr.* 1989 Feb;148(5):455–8.
 81. Schmidt B, Vegh P, Weitz J, Johnston M, Caco C, Roberts R. Thrombin/antithrombin

- III complex formation in the neonatal respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Apr;145(4 Pt 1):767–70.
82. Bassler D, Schmidt B. Antithrombin replacement in neonates: is there any indication? *Thromb Res.* 2006;118(1):107–11.
 83. Buyukinan M, Yilmaz D, Yalaz M, Koroglu OA, Akisu M, Kavakli K, et al. Long-term ongoing coagulopathy in premature infants with respiratory distress syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013 Sep;19(5):535–40.
 84. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD001456.
 85. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Aug 9;316(6):611–24.
 86. Barcellona D, Marongiu F. The hemostatic system. 1st Part. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2020;9(1):1–6.
 87. Udoma E, Udo J, Etuk S, Duke E. Morbidity and Mortality among Infants with Normal Birth Weight in a New Born Baby Unit. *Niger J Paediatr.* 2001 Jan 1;28(1).
 88. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Oct 5;42(7):741–51.
 89. Jaffray J, Young G, Ko RH. The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis, and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;21(1):44–9.
 90. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood.* 1988 Nov;72(5):1651–7.
 91. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br J Haematol.* 2015 May;169(3):324–32.
 92. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):294–300.
 93. Diaz-Miron J, Miller J, Vogel AM. Neonatal hematology. *Semin Pediatr Surg.* 2013 Nov;22(4):199–204.
 94. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and Consequences of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2014 Apr 1;133(4):715–21.
 95. Kulkarni R. Bleeding in the Newborn. *Pediatr Ann.* 2001 Sep 1;30(9):548–56.
 96. McMillan D, Wu J. Approach to the bleeding newborn. *Paediatr Child Health.* 1998 Nov 1;3(6):399–401.
 97. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. *Thromb Haemost.* 2006 Nov 28;95(02):362–72.
 98. Sifontes MT, Nuss R, Hunger SP, Jacobson LJ, Waters J, Manco-Johnson MJ. Correlation between the Functional Assay for Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden in the Neonate. *Pediatr Res.* 1997 Dec;42(6):776–8.

99. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood*. 1996 Aug 1;88(3):900–6.
100. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987 Jul;70(1):165–72.
101. Mitsiakos G, Papaioannou G, Papadakis E, Chatziioannidis E, Giougi E, Karagianni P, et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb Res*. 2009 Jul;124(3):288–91.
102. Mitsiakos G, Giougi E, Chatziioannidis I, Karagianni P, Papadakis E, Tsakalidis C, et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *Thromb Res*. 2010 Aug;126(2):103–6.
103. Favaloro EJ. Coagulation mixing studies: Utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests. *Am J Hematol*. 2020 Jan 20;95(1):117–28.
104. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Dec 12;85(06):958–65.
105. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth*. 2015 Feb;114(2):217–24.
106. Konstantinidi A, Sokou R, Parastatidou S, Lampropoulou K, Katsaras G, Boutsikou T, et al. Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Jul 13;45(05):449–57.
107. Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol*. 2019 Sep 9;152(4):407–22.
108. Veigas P V., Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016 Dec 3;24(1):114.
109. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmugge M, Strasak A, et al. Thromboelastometry (ROTEM®) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105(6):827–35.
110. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014 Feb;89(2):228–32.
111. Crochemore T, Piza FM de T, Rodrigues RDR, Guerra JC de C, Ferraz LJR, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *Einstein (Sao Paulo)*. 15(3):380–5.
112. Jackson GNB, Ashpole KJ, Yentis SM. The TEG vs the ROTEM thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia*. 2009 Feb;64(2):212–5.
113. Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. *Br J Haematol*. 2016 Aug;174(4):503–14.
114. Del Vecchio A, Franco C, Petrillo F, D’Amato G. Neonatal Transfusion Practice: When

- do Neonates Need Red Blood Cells or Platelets? *Am J Perinatol.* 2016 Sep 7;33(11):1079–84.
115. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2017 Jun;118(6):823–33.
 116. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017 Apr;72(4):519–31.
 117. Suzuki S, Wake N, Yoshiaki K. New neonatal problems of blood coagulation and fibrinolysis. *J Perinat Med.* 1976;4:213–20.
 118. Cvirn G, Gallistl S, Kutschera J, Wagner T, Ferstl U, Jurgens G, et al. Clot Strength: A Comparison Between Cord and Adult Blood by Means of Thrombelastometry. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Mar;30(3):210–3.
 119. Edwards RM, Naik-Mathuria BJ, Gay AN, Olutoye OO, Teruya J. Parameters of Thromboelastography in Healthy Newborns. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jul 1;130(1):99–102.
 120. Sidlik R, Strauss T, Morag I, Shenkman B, Tamarin I, Lubetsky A, et al. Assessment of Functional Fibrinolysis in Cord Blood Using Modified Thromboelastography. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 May;63(5):839–43.
 121. Mirabella L, Cotoia A, Colacicco G, Tullo L, Salatto P, Mollica G, et al. Reference values for coagulation assessment in full-term newborns. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Apr;83(4):369–74.
 122. Schott NJ, Emery SP, Garbee C, Waters J. Thromboelastography in term neonates. *J Matern Neonatal Med.* 2018 Oct 2;31(19):2599–604.
 123. Raffaelli G, Tripodi A, Manzoni F, Scalabrino E, Pesenti N, Amodeo I, et al. Is placental blood a reliable source for the evaluation of neonatal hemostasis at birth? *Transfusion.* 2020 May 21;60(5):1069–77.
 124. Mahasandana C, Hathaway WE. Circulating Anticoagulants in the Newborn: Relation to Hypercoagulability and the Idiopathic Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Res.* 1973 Jul;7(7):670–2.
 125. Kettner SC, Pollak A, Zimpfer M, Seybold T, Prusa AR, Herkner K, et al. Heparinase-Modified Thrombelastography in Term and Preterm Neonates. *Anesth Analg.* 2004 Jun;98(6):1650–2.
 126. Strauss T, Levy-Shraga Y, Ravid B, Schushan-Eisen I, Maayan-Metzger A, Kuint J, et al. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost.* 2010 Nov 22;103(02):344–50.
 127. Ravn HB, Andreasen JB, Hvas A-M. Does whole blood coagulation analysis reflect developmental haemostasis? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Apr;28(3):218–23.
 128. Motta M, Guaragni B, Pezzotti E, Rodriguez-Perez C, Chirico G. Reference intervals of citrated-native whole blood thromboelastography in premature neonates. *Early Hum Dev.* 2017 Dec;115(September):60–3.
 129. Sewell EK, Forman KR, Wong ECC, Gallagher M, Luban NLC, Massaro AN.

- Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2017 Jan;102(1):F79–84.
130. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi A, Theodoraki M, Lambadaridis I, et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Jan 28;55(10):1592–7.
 131. Liu Q, Xu C, Chen X, Wang J, Ke Z, Hu H. Establishing a reference range for thromboelastograph parameters in the neonatal period. *Int J Lab Hematol.* 2019 Aug 7;41(4):530–5.
 132. Raffaelli G, Tripodi A, Cavallaro G, Cortesi V, Scalabrino E, Pesenti N, et al. Thromboelastographic profiles of healthy very low birthweight infants serially during their first month. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2020 Jul;105(4):412–8.
 133. Sokou R, Konstantinidi A, Stefanaki C, Tsantes AG, Parastatidou S, Lampropoulou K, et al. Thromboelastometry: studying hemostatic profile in small for gestational age neonates—a pilot observational study. *Eur J Pediatr.* 2019 Apr 1;178(4):551–7.
 134. Theodoraki M, Sokou R, Valsami S, Iliodromiti Z, Pouliakis A, Parastatidou S, et al. Reference Values of Thrombolastometry Parameters in Healthy Term Neonates. *Children.* 2020 Nov 26;7(12):259.
 135. Grant HW, Hadley GP. Prediction of neonatal sepsis by thromboelastography. *Pediatr Surg Int.* 1997 Apr;12(4):289–92.
 136. Francis JL, Armstrong DJ. Sialic Acid and Enzymatic Desialation of Cord Blood Fibrinogen. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 1982;11(4):223–8.
 137. Pinacho A, Páramo JA, Ezcurdia M, Rocha E. Evaluation of the fibrinolytic system in full-term neonates. *Int J Clin Lab Res.* 1995 Sep;25(3):149–52.
 138. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P, Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb;10(2):298–300.
 139. Stammers AH, Willett L, Fristoe L, Merrill J, Stover T, Hunt A, et al. Coagulation monitoring during extracorporeal membrane oxygenation: The role of thrombelastography. *J Extra Corpor Technol.* 1995;27(3):137–45.
 140. Phillips RC, Shahi N, Leopold D, Levek C, Shirek G, Hilton S, et al. Thromboelastography-guided management of coagulopathy in neonates with congenital diaphragmatic hernia supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int.* 2020 Sep 30;36(9):1027–33.
 141. Snyder CW, Goldenberg NA, Nguyen ATH, Smithers CJ, Kays DW. A perioperative bivalirudin anticoagulation protocol for neonates with congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. *Thromb Res.* 2020 Sep;193(April):198–203.
 142. Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G, Mair R. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *Br J Anaesth.* 2006 Oct;97(4):545–52.
 143. Kim JY, Shin YR, Kil HK, Park MR, Lee JW. Reference Intervals of Thromboelastometric Evaluation of Coagulation in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases: A Retrospective Investigation. *Med Sci Monit.* 2016 Oct 6;22:3576–87.

144. Ghirardello S, Raffaelli G, Crippa BL, Gulden S, Amodeo I, Consonni D, et al. The Thromboelastographic Profile at Birth in Very Preterm Newborns with Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology*. 2020;117(3):316–23.
145. Peterson JA, Maroney SA, Zwifelhofer W, Wood JP, Yan K, Bercovitz RS, et al. Heparin-protamine balance after neonatal cardiopulmonary bypass surgery. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):1973–83.
146. Scott JP, Niebler RA, Stuth EAE, Newman DK, Tweddell JS, Bercovitz RS, et al. Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *World J Pediatr Congenit Hear Surg*. 2018 Jul 26;9(4):424–33.
147. Forman KR, Wong E, Gallagher M, McCarter R, Luban NLC, Massaro AN. Effect of temperature on thromboelastography and implications for clinical use in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Pediatr Res*. 2014 May 12;75(5):663–9.
148. Radicioni M, Bruni A, Bini V, Villa A, Ferri C. Thromboelastographic profiles of the premature infants with and without intracranial hemorrhage at birth: a pilot study. *J Matern Neonatal Med*. 2015 Oct 13;28(15):1779–83.
149. Sokou R, Giallourous G, Konstantinidi A, Pantavou K, Nikolopoulos G, Bonovas S, et al. Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study. *Eur J Pediatr*. 2018 Mar 18;177(3):355–62.
150. Sokou R, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Parastatidou S, Lampridou M, et al. A Risk Score for Predicting the Incidence of Hemorrhage in Critically Ill Neonates: Development and Validation Study. *Thromb Haemost*. 2021 Feb 24;121(02):131–9.
151. Konstantinidi A, Sokou R, Tsantes AG, Parastatidou S, Bonovas S, Kouskouni E, et al. Thromboelastometry Variables in Neonates with Perinatal Hypoxia. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Jun 21;46(04):428–34.
152. Lampridou M, Sokou R, Tsantes AG, Theodoraki M, Konstantinidi A, Ioakeimidis G, et al. ROTEM diagnostic capacity for measuring fibrinolysis in neonatal sepsis. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:103–8.
153. Parastatidou S, Sokou R, Tsantes AG, Konstantinidi A, Lampridou M, Ioakeimidis G, et al. The role of ROTEM variables based on clot elasticity and platelet component in predicting bleeding risk in thrombocytopenic critically ill neonates. *Eur J Haematol*. 2021 Feb 27;106(2):175–83.
154. Faix RG, Viscardi RM, DiPietro MA, Nicks JJ. Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns. *Pediatrics*. 1989 Jun;83(6):971–6.
155. Bouziri A, Ben Slima S, Hamdi A, Menif K, Belhadj S, Khaldi A, et al. [Acute respiratory distress syndrome in infants at term and near term about 23 cases]. *Tunis Med*. 2007 Oct;85(10):874–9.
156. Liu J. Respiratory Distress Syndrome in Full-term Neonates. *J Neonatal Biol*. 2012;S1(01):36–44.
157. Simon L V., Hashmi MF, Bragg BN. APGAR Score [Internet]. *StatPearls*. 2021.
158. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991 Sep;119(3):417–23.

159. Donovan EF, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Verter J, Wright LL, Korones SB, et al. Inaccuracy of Ballard scores before 28 weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1999 Aug;135(2 Pt 1):147–52.
160. Barreto CM, Pereira MAL, Rolim ACB, Abbas SA, Langhi Junior DM, Santos AMN Dos. INCIDENCE OF SMALL FOR GESTATIONAL AGE NEONATES, ACCORDING TO THE FENTON AND INTERGROWTH-21ST CURVES IN A LEVEL II MATERNITY. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2019245.
161. Oke SL, Hardy DB. The Role of Cellular Stress in Intrauterine Growth Restriction and Postnatal Dysmetabolism. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 29;22(13).
162. Gulersen M, Gyamfi-Bannerman C, Greenman M, Lenchner E, Rochelson B, Bornstein E. Time interval from late preterm antenatal corticosteroid administration to delivery and the impact on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(5):100426.
163. Arshad MS, Adnan M, Anwar-Ul-Haq HM, Zulqarnain A. Postnatal causes and severity of persistent pulmonary Hypertension of Newborn. *Pakistan J Med Sci.* 37(5):1387–91.
164. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):896–901.
165. Deger J, Goethe EA, LoPresti MA, Lam S. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review. *World Neurosurg.* 2021 Sep;153:21–5.
166. Ginglen JG, Butki N. Necrotizing Enterocolitis [Internet]. *StatPearls.* 2021.
167. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Heal Med Ther.* 2021;12:405–19.
168. Buch PM, Makwana AM, Chudasama RK. Usefulness of Downe Score as clinical assessment tool and Bubble CPAP as primary respiratory support in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr Sci.* 2013;5(1):e176.
169. 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;2014:1–5.
170. Silveira R de C, Schlabendorff M, Procianoy RS. Predictive value of SNAP and SNAP-PE for neonatal mortality. *J Pediatr (Rio J).* 2001 Nov 15;77(6):455–60.
171. Revel-vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Am Soc Hematol Educ Progr.* 2012;2012:450–4.
172. Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021 Jun 16;
173. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev.* 2014 Oct 1;35(10):417–29.
174. Distefano G, Romeo MG, Betta P, Rodono A, Amato M. Thrombomodulin serum levels in ventilated preterm babies with respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998 Apr;157(4):327–30.
175. Boyer C, Ménaché D, Beaufils F, Mathieu H. Haemostatic disorders and respiratory

- distress in the newborn. *Intensive Care Med.* 1977 Dec;3(4):273–8.
176. Cheek DB, Malinek M, Fraillon JM. Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency. *Pediatrics.* 1963 Mar;31:374–81.
 177. Ratnoff OD. Disseminated Intravascular Coagulation: An Intermediary Mechanism of Disease. *JAMA J Am Med Assoc.* 1965 Apr 12;192(2):175.
 178. Heikinheimo R. Coagulation Studies with Fetal Blood. *Neonatology.* 1964;7(6):319–27.
 179. De Sousa S. Clotting factors in newborn. *Etudes Neonatales.* 1956 Sep;5(3):97–107.
 180. Larrieu MJ, Soulier JP, Minkowski A. [Umbilical cord blood; complete study of its coaguability, comparison with maternal blood]. *Etudes Neonatales.* 1952 Feb;1(1):39–60.
 181. Markarian M, Githens JH, Rosenblüt E, Fernandez F, Jackson JJ, Bannon AE, et al. Hypercoagulability in premature infants with special reference to the respiratory distress syndrome and hemorrhage. I. Coagulation studies. *Biol Neonate.* 1971;17(1):84–97.
 182. Watkins MN, Swan S, Caprini JA, Gardner TH, Zuckerman L, Vagher JP. Coagulation changes in the newborn with respiratory failure. *Thromb Res.* 1980;17(1–2):153–75.
 183. Go H, Ohto H, Nollet KE, Kashiwabara N, Ogasawara K, Chishiki M, et al. Perinatal Factors Affecting Coagulation Parameters at Birth in Preterm and Term Neonates: A Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol.* 2019;36(14):1464–70.
 184. Brus F, van Oeveren W, Okken A, Oetomo SB. Activation of the Plasma Clotting, Fibrinolytic, and Kinin-Kallikrein System in Preterm Infants with Severe Idiopathic Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Res.* 1994 Nov;36(5):647–53.
 185. de Vries JJ, Veen CSB, Snoek CJM, Kruip MJHA, de Maat MPM. FIBTEM clot firmness parameters correlate well with the fibrinogen concentration measured by the Clauss assay in patients and healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Nov 2;80(7):600–5.
 186. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014 Mar;41(1):47–67.
 187. Egesa WI, Odoch S, Odong RJ, Nakalema G, Asiimwe D, Ekuk E, et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. Nimbalkar SM, editor. *Int J Pediatr.* 2021 Mar 16;2021:1–14.

IV. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



Article

Thromboelastometry in Neonates with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study

Georgios N. Katsaras^{1,2,†}, Rozeta Sokou^{1,†}, Andreas G. Tsantes³, Aikaterini Konstantinidi¹,
Dimitra Gialamprinou², Daniele Piovani^{4,5}, Stefanos Bonovas^{4,5}, Anastasios G. Kriebardis⁶,
Georgios Mitsiakos², Styliani Kokoris³ and Argirios E. Tsantes^{3,*}

¹ Neonatal Intensive Care Unit, Nikaia General Hospital "Aghios Panteleimon", Nikaia, 18454 Piraeus, Greece; gkatsaras84@gmail.com (G.N.K.); sokourozeta@yahoo.gr (R.S.); kmaronia@gmail.com (A.K.)

² Second Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care Unit, Papageorgiou General Hospital, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Nea Efkarpia, 56403 Thessaloniki, Greece; gialamprinou@gmail.com (D.G.); mitsiakos@auth.gr (G.M.)

³ Laboratory of Haematology and Blood Bank Unit, Attikon University Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Haidari, 12462 Athens, Greece; andreas.tsantes@yahoo.com (A.G.T.); stelkok19@gmail.com (S.K.)

⁴ Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Via Rita Levi Montalcini 4, Pieve Emanuele, 20090 Milan, Italy; dpiovani@hotmail.com (D.P.); sbonovas@gmail.com (S.B.)

⁵ IRCCS Humanitas Research Hospital, Via Manzoni 56, Rozzano, 20089 Milan, Italy

⁶ Laboratory of Reliability and Quality Control in Laboratory Hematology, Department of Biomedical Science, School of Health and Caring Science, University of West Attica, Egaleo, 12243 Athens, Greece; akrieb@uniwa.gr

* Correspondence: atsantes@yahoo.com; Tel.: +30-693-6530-615

† These authors contributed equally.



Citation: Katsaras, G.N.; Sokou, R.; Tsantes, A.G.; Konstantinidi, A.; Gialamprinou, D.; Piovani, D.; Bonovas, S.; Kriebardis, A.G.; Mitsiakos, G.; Kokoris, S.; et al. Thromboelastometry in Neonates with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1995. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111995>

Academic Editor: Nicola Martinelli

Received: 18 September 2021

Accepted: 26 October 2021

Published: 27 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Although respiratory distress syndrome (RDS) constitutes a postnatal risk factor for bleeding and thromboembolic events in neonates, few studies have addressed this issue. We aimed to evaluate the hemostatic profile of neonates with RDS using rotational thromboelastometry (ROTEM). Methods: An observational study was conducted from November 2018 to November 2020 in the NICU of General Hospital of Nikaia "Aghios Panteleimon". Preterm and term neonates with RDS hospitalized in the NICU were included and EXTEM (tissue factor-triggered extrinsic pathway), INTEM (ellagic acid activated intrinsic pathway), and FIBTEM (with platelet inhibitor cytochalasin D) assays were performed at the onset of the disease. Results: A hypocoagulable profile was noted in neonates with RDS compared to controls, expressed as significant prolongation of EXTEM CT (clotting time) and CFT (clot formation time), lower EXTEM A10 (amplitude at 10 min), MCF (maximum clot firmness), and LI60 (lysis index). Furthermore, prolongation of INTEM CFT and FIBTEM CT, and decreased INTEM and FIBTEM A10 and MCF were found in neonates with RDS. Multivariable logistic regression analysis showed that RDS is an independent factor for the recorded alterations in ROTEM variables. Conclusions: RDS is associated with a hypocoagulable profile and greater hyperfibrinolytic potential compared to healthy neonates.

Keywords: respiratory distress syndrome; infant; newborn; thromboelastometry

1. Introduction

In 1959, Avery and Mead discovered that the pathophysiology of hyaline membrane disease (HMD) involved pulmonary surfactant (PS) deficiency, and consequently, the disease name was changed to respiratory distress syndrome (RDS) [1]. In recent years, some authors have been referring to this syndrome as surfactant deficiency disorder (SDD) [2]. RDS is negatively correlated with gestational age (GA), with the risk for developing RDS increasing as GA decreases [3]. While in preterm neonates RDS develops because of reduced surfactant production, in full-term neonates it develops secondarily by surfactant

consumption, due to either a maladaptation to the extra-uterine life, persistent pulmonary hypertension (PPHN), or external adverse events like meconium aspiration [4].

In RDS, inflammatory mediators accumulate in the alveolar space, neutrophils penetrate it, and “glass” membranes are created in the alveolar space from the deposition of fibrin, the final derivative of coagulation [5]. Apart from the activation of the inflammation cascade, RDS is a possible trigger of a coagulative state [6,7]. Even though RDS has been found to activate intravascular coagulation and cause abnormalities in fibrinolysis, few studies have addressed this issue [8–11]. In microcirculation and alveolar spaces of preterm neonates with severe RDS, fibrin deposits have been found [12]. Further, the elevated thrombin/antithrombin III (TAT) complexes and reduced antithrombin III (AT) activity seen in neonates with RDS have been correlated with the severity of the disease [7]. On the contrary, a more recent study showed that AT was not affected by RDS [13]. This may be due to surfactant therapy, since its initiation in the 1980s, decreasing the incidence and severity of the disease and thus altering its pathway. Currently, the “ground glass” appearance with air bronchogram and hypo-aeration are rarely seen [14–16]. Despite the change of the disease in the past decades, RDS remains worth exploring as a postnatal risk factor for bleeding and thromboembolic events [17–19].

Rotational thromboelastometry (ROTEM) is a viscoelastic test that examines the dynamics of blood coagulation, clotting time, clot stabilization, and clot lysis [20]. Limited studies have used ROTEM to evaluate intraoperative hemostasis and estimate the coagulation profile of critically ill neonates, but no studies have been conducted in neonates with RDS [21–26]. Taking this into consideration, we aimed to delineate the hemostatic profile of neonates with RDS using ROTEM.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

We conducted an observational study at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Nikaia General Hospital “Aghios Panteleimon”, Piraeus, Greece, over a 2-year period (from November 2018 to November 2020). The protocol of this single-center study was approved by the Institutional Review Board of Nikaia General Hospital (28/11/2018, 24/27), and informed consent was obtained from participants prior to recruitment.

2.2. Participants

All term and preterm hospitalized neonates who developed RDS were recruited. For the definition of RDS, the Vermont Oxford definition for RDS in preterm neonates was used: (a) arterial oxygen tension (PaO₂) < 50 mm Hg and central cyanosis in room air, (b) requirement for supplemental oxygen to maintain PaO₂ > 50 mm Hg, or pulse oximeter saturation > 85%, and (c) characteristic chest radiographic findings within the first 24 h of life [27]. Regarding term neonates, various diagnostic criteria have been proposed [28–31]. We used the diagnostic criteria of Liu et al. [31]: (a) acute onset of the respiratory distress, (b) a perinatal insult, such as birth asphyxia, perinatal hypoxia/fetal distress [32], elective caesarean section etc., apart from early onset sepsis, (c) progressive respiratory distress occurring shortly after birth, including characteristic grunting respiration, retractions during inspiration, cyanosis, and reduced or absent breathing sounds, and (d) characteristic radiographic findings in chest x-ray.

In the study, vitamin K was administered intramuscularly to neonates immediately after birth. ROTEM was performed before surfactant administration. Neonates who were transfused with blood products, and neonates with suspected or confirmed sepsis were excluded.

As control group for the EXTEM (tissue factor-triggered extrinsic pathway) assay, we used 282 previously recruited healthy neonates [33]. As control group for the INTEM (ellagic acid activated intrinsic pathway), and FIBTEM (with platelet inhibitor cytochalasin D) assays, we recruited 102 healthy neonates. Healthy neonates were defined based on the EXTEM control group study [33].

2.3. Data Synthesis

Data on demographics, maternal and pregnancy history, maternal medication during pregnancy, prenatal administration of corticosteroid therapy, Apgar score in the first and fifth minute of life, cord pH, first hour pH and pH on admission, laboratory results on admission (white blood cell (WBC) count, neutrophils, hematocrit (Hct), nucleated red blood cells (NRBC), platelet (PLT) count, C-reactive protein (CRP)), chest radiographic findings, type and duration of ventilation and oxygen therapy, bleeding events, cerebral ultrasonographic findings, hospital stay, day of establishing full enteral feeding, and mortality were recorded. All neonates were followed up until hospital discharge, where brain and abdomen ultrasound scans were performed in all neonates weekly (as per our NICU protocol) and whenever there was clinical suspicion of bleeding or thrombosis.

Downes score and SNAP-PE SCORE (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension) were calculated for all recruited neonates on admission to the NICU [34–37].

ROTEM was performed for all recruited neonates using ROTEM Delta Analyzer (Tem Innovations GmbH, Munich, Germany). Arterial blood was drawn through a peripheral artery using a 23-gauge 0.6-mm needle and collected into a citrated tube (0.109 mol/L trisodium citrate) by a vacutainer system and stored at room temperature until testing. In <30 min, the citrated arterial blood was incubated for 2–5 min at 37 °C and was tested using the ROTEM analyzer. EXTEM, INTEM, and FIBTEM assays were performed. In the EXTEM assay, clot formation was induced by activation of the extrinsic coagulation pathway using 20 µL of 0.2 M calcium chloride solution (star-TEM reagent) and 20 µL of extrinsic activator—tissue thromboplastin (ex-TEM reagent, recombinant tissue factor and phospholipids). After the reagents were adequately mixed, 300 µL of citrated whole blood was added to the cup and the assay was running for at least 60 min after the completion of clot lysis at 30 min. Accordingly, in the INTEM assay, clot formation was induced by activation of the intrinsic coagulation pathway using 20 µL of 0.2 M calcium chloride solution (star-TEM reagent) and 20 µL of intrinsic activator [in-TEM reagent, partial thromboplastin phospholipid made of rabbit brain (chloroform extract), ellagic acid]. The FIBTEM assay consists of a modified EXTEM assay with the addition of a potent platelet inhibitor (cytochalasin D), which blocks platelet activation, shape change, and expression and activation of glycoprotein IIb/IIIa (fibrinogen) receptors. In all assays, the following variables were measured: clotting time (CT, in seconds), exhibiting the time for the formation of a 2 mm clot in amplitude; clot formation time (CFT, in seconds), showing the time from CT until the achievement of a clot firmness of 20 mm; amplitude at 10 min (A10, in millimeters); maximum clot firmness (MCF, in millimeters), which is the final strength of the clot; and lysis index in 60' (LI60, in percentage), which is the percentage of remaining clot stability in relation to MCF following the 60' observation period after CT, which indicates the speed of fibrinolysis [24].

2.4. Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to present the baseline characteristics and laboratory findings of the study and control groups. Absolute and proportional values for nominal variables and means with standard deviation (SD) or median with interquartile ranges (IQRs) were used according to the normality of the distribution for the numerical variables. The normality of distributions was checked with the Shapiro–Wilk test. Chi-square test was used for comparisons between categorical variables. The independent samples *t*-test and the non-parametric Wilcoxon–Mann–Whitney test for two group comparisons were used. Pearson's *r* and Spearman's rank correlation coefficients were used, according to the normality of distribution, to assess the existence of positive or negative correlation between Downes Score and SNAP-PE Score with ROTEM variables. Finally, to evaluate the independent impact of coagulation profile as reflected by ROTEM parameters on development of RDS, a multivariable logistic regression was performed with RDS as the dependent variable, and ROTEM parameters, prematurity, gender, BW, and fetal distress as independent variables. The regression model was run separately for each

ROTEM parameter as a dependent parameter due to multicollinearity between the ROTEM parameters. SPSS 26 for Windows statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for analysis. For all tests, a *p*-value < 0.05 indicated statistical significance.

3. Results

Our sample consisted of 48 neonates (24 term and 24 preterm) (Median GA: 36 weeks (IQR: 34.25–38 weeks)) that developed RDS during the study period, and were compared with 282 healthy neonates (198 term and 84 preterm) previously recruited regarding the EXTEM assay [33], and 102 newly recruited healthy neonates (85 term and 17 preterm) regarding the INTEM and FIBTEM assays. General characteristics of the study and control groups are presented in Table 1, while clinical characteristics of the study group, as well hematological and biochemical parameters at baseline are shown in Table 2.

Table 1. General characteristics of the neonates with RDS and the control groups.

	Neonates with RDS (n = 48)	Healthy Neonates—Group A (n = 282)	Healthy Neonates—Group B (n = 102)	Neonates with RDS vs. Group A <i>p</i> -Value	Neonates with RDS vs. Group B <i>p</i> -Value
Preterm neonates					
n (%)	24 (48.98)	84 (29.79)	17 (16)		
GA in weeks, Median (IQR)	35 (32.25–35.75)	34.5 (33–35)	35 (34–36)	0.636 *	0.443 *
BW in grams, Median (IQR)	2250 (1847.5–2867.5)	2.150 (1842.5–2.440)	2300 (2190–2475)	0.202 *	0.968 *
Delivery mode [CS, n (%)]	18 (75)	72 (85.7)	16 (94.1)	0.214 ^	0.207 ^
Gender [male, n (%)]	19 (79.2)	44 (52.4)	13 (76.5)	0.019 ^	1.000 ^
Term neonates					
n (%)	24 (48.98)	198 (70.21%)	85 (80.19)		
GA in weeks, Median (IQR)	38 (38–39)	39 (37–39)	38 (38–39)	0.039 *	0.053 *
BW in grams, Median (IQR)	3085 (2800–3415)	3.245 (2907.5–3492.5)	3250 (3000–3575)	0.245 *	0.077 *
Delivery mode [CS, n (%)]	19 (79.2)	78 (39.4)	34 (40)	<0.001 ^	0.001 ^
Gender [male, n (%)]	19 (79.2)	89 (44.9)	40 (47.1)	0.002 ^	0.006 ^

Abbreviations: BW, body weight; CS, caesarean section; GA, gestational age; IQR, interquartile range (difference between 75th and 25th percentiles); RDS, respiratory distress syndrome. * The non-parametric Mann–Whitney U test was used. ^ The chi-square test was used.

Table 2. Clinical characteristics of the neonates with RDS and laboratory findings at baseline (N = 48).

Clinical Characteristic	Values
Twin pregnancy, n (%)	3 (6.3)
Fetal distress, n (%)	21 (43.8)
Gestational diabetes, n (%)	4 (8.3)
Preeclampsia, n (%)	4 (8.3)
Placental abruption, n (%)	4 (8.3)
IUGR, n (%)	2 (4.2)
SGA, n (%)	2 (4.2)
ELSCS, n (% of all CS)	33 (89.19)

Table 2. Cont.

Clinical Characteristic	Values
Prenatal steroids, n (%)	9 (18.4)
CHD, n (%)	3 (6.2)
Hour of life on admission, Median (IQR)	5 (5–6.75)
Ph on admission, Mean (\pm SD)	7.32 (0.07)
Air leak syndrome, n (%)	12 (24.6)
PO ₂ /FiO ₂ (mmHg), Median (IQR)	230.4 (155.67–315)
Downes score, Mean (\pm SD)	2.35 (1.72)
SNAP-PE score, Mean (\pm SD)	5.71 (5.54)
WBC (K/ μ L), Mean (\pm SD)	17.06 (6.09)
Neu (K/ μ L), Mean (\pm SD)	11 (4.82)
NRBC (M/ μ L), Mean (\pm SD)	4.48 (0.64)
Hct (%), Mean (\pm SD)	45.8 (6.34)
PLT (K/ μ L), Mean (\pm SD)	260.57 (70.94)
CRP (mg/L), Median (IQR)	1.5 (0.7–2.2)

Abbreviations: CHD, congenital heart disease; CRP, c reactive protein; CS, caesarean section; ELSCS, elective lower segment caesarean section; FiO₂, fraction of inspired oxygen; Hct, Hematocrit; IQR, interquartile range (difference between 75th and 25th percentiles); IUGR, intrauterine growth restriction; Neu, neutrophils; NRBC, nucleated red blood cells; PLT, platelet count; PO₂, partial pressure of oxygen; RDS, respiratory distress syndrome; SD, standard deviation; SGA, small for gestational age; SNAP-PE, Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension; WBC, white blood cell count.

The Medians and IQRs for EXTEM, INTEM and FIBTEM parameters of the study group, as well as those of the control groups in term and preterm neonates are shown in Table 3. The comparison between groups exhibited significant prolonged EXTEM CT and CFT, decreased EXTEM A10, MCF, and LI60, prolonged INTEM CFT, and decreased INTEM A10 and MCF; prolonged FIBTEM CT, decreased FIBTEM A10 and MCF in both term and preterm neonates with RDS in comparison to healthy neonates were found (p -values < 0.001 except for FIBTEM CT in preterm neonates: p -value = 0.010).

Multivariable logistic regression analysis (Table 4) showed that RDS is significantly associated with longer EXTEM CT, lower EXTEM A10, MCF, and LI60, lower INTEM A10 and MCF, lower FIBTEM A10 and MCF when adjusted for gender, prematurity, BW, and fetal distress (p -values < 0.001).

No significant correlation was found between the Downes Score or SNAP-PE Score and ROTEM variables (Table 5).

The clinical outcomes of neonates with RDS are presented in Table 6. IVH observed in 18 of the neonates was grade I and no correlation was found between IVH and ROTEM parameters (Table 7). No severe bleeding events were recorded in the study population.

Table 3. Comparison of ROTEM parameters between healthy neonates and neonates with RDS.

ROTEM Variable	EXTEM			INTEM			FIBTEM		
	Healthy Term Neonates (N = 198)	Term Neonates with RDS (N = 24)	p-Value *	Healthy Term Neonates (N = 85)	Term Neonates with RDS (N = 24)	p-Value *	Healthy Term Neonates (N = 85)	Term Neonates with RDS (N = 24)	p-Value *
CT (sec)	41 (36–51)	63 (55–74)	<0.001	202 (184–223.5)	215 (182–243)	0.268	48 (41.5–56.5)	59.5 (50.25–70.75)	<0.001
CFT (sec)	58 (53–63)	122 (97–138)	<0.001	75 (63.5–90.5)	89 (81–108)	<0.001	263 (3.77–679)		
A10 (mm)	65 (59.75–69)	44 (42–47)	<0.001	54 (50–57)	48 (46–50)	<0.001	14 (12–17)	9 (8–11)	<0.001
MCF (sec)	66 (60–71)	53 (50–55)	<0.001	59 (55–62)	53 (50–55)	<0.001	16 (13–19)	10.5 (9–13)	<0.001
LI60 (%)	97 (95–99)	94 (92–95)	<0.001	93 (90–95)	93 (92–94)	0.963	100	100 (97–100)	0.189
	Healthy preterm neonates (N = 84)	Preterm neonates with RDS (N = 24)		Healthy preterm neonates (N = 17)	Preterm neonates with RDS (N = 24)		Healthy preterm neonates (N = 17)	Preterm neonates with RDS (N = 24)	
CT (sec)	44 (37–51)	58 (49–64)	<0.001	202 (189–218)	198 (175–237)	0.980	48 (44–53)	57 (46–84.25)	0.010
CFT (sec)	57.5 (52–64.75)	101 (92–130)	<0.001	58 (51–76)	82 (65–103)	<0.001	118 (1.86–242)		
A10 (mm)	62 (57.25–68)	45 (42–52)	<0.001	58 (55–63)	47 (45–52)	<0.001	17 (14–20)	10 (7–13)	<0.001
MCF (sec)	64 (57.25–70.75)	51 (49–57)	<0.001	62 (59–67)	53 (48–57)	<0.001	19 (15–23)	11 (7.75–14)	<0.001
LI60 (%)	96 (93–100)	91 (91–94)	<0.001	92.5 (90.75–94.25)	92 (90–94)	0.382	100 (99–100)	100 (97.5–100)	0.948

Abbreviations: A10, clot strength at 10 min (mm); CFT, clot formation time (seconds); CT, clotting time (seconds); EXTEM, extrinsically activated TEM; FIBTEM, fibrin-based extrinsically activated TEM; INTEM, intrinsically activated TEM; LI60, lysis index at 60 min (%); MCF, maximal clot firmness (mm); ROTEM, rotational thromboelastometry. All presented data are medians (25th–75th percentile). * The non-parametric Mann Whitney U test was used.

Table 4. Results of the multivariable logistic regression analysis for RDS as the dependent variable, with ROTEM parameters, age (preterm vs. postterm), sex, BW, and perinatal hypoxia/fetal distress as independent variables.

ROTEM Parameters	OR	95% CI	p-Value
EXTEM CT (sec)	1.087	1.050–1.126	<0.001
EXTEM CFT (sec)	990.825	0.000–2.603 × 10 ¹²⁴	0.961
EXTEM A10 (mm)	0.778	0.716–0.845	<0.001
EXTEM MCF (mm)	0.866	0.818–0.916	<0.001
EXTEM LI60 (%)	0.846	0.774–0.925	<0.001
INTEM CT (sec)	0.996	0.979–1.013	0.649
INTEM CFT (sec)	1.012	0.994–1.031	0.192
INTEM A10 (mm)	0.840	0.752–0.939	0.002
INTEM MCF (mm)	0.786	0.685–0.904	<0.001
INTEM LI60 (%)	0.869	0.764–1.050	0.174
FIBTEM CT (sec)	1.002	0.995–1.009	0.550
FIBTEM CFT (sec)	0.827	0.000–1.7396 × 10 ³⁴	0.996
FIBTEM A10 (mm)	0.511	0.354–0.739	<0.001
FIBTEM MCF (mm)	0.594	0.448–0.787	<0.001
FIBTEM LI60 (%)	1.067	0.912–1.248	0.420

Abbreviations: CI, confidence interval; CT, clotting time (seconds); CFT, clot formation time (seconds); A10, clot strength at 10 min (mm); EXTEM, extrinsically activated TEM; FIBTEM, fibrin based activated TEM; INTEM, intrinsically activated TEM; IVH, intraventricular hemorrhage; LI60, lysis index at 60 min (%); MCF, maximal clot firmness (mm); OR, Odds ratio; RDS, respiratory distress syndrome; ROTEM, rotational thromboelastometry.

Table 5. Downes Score and SNAP-PE Score in correlation with alterations in ROTEM variables.

	CT (sec)	CFT (sec)	A10 (mm)	MCF (mm)	LI60 (%)
EXTEM					
Downes Score					
Correlation coefficient	−0.062 *	−0.163 *	0.186 *	0.262 *	0.226 *
p-value	0.688	0.29	0.227	0.086	0.14
SNAP-PE Score					
Correlation coefficient	−0.055 *	−0.261 *	0.067 *	0.036 *	0.052 *
p-value	0.714	0.077	0.654	0.811	0.727
INTEM					
Downes Score					
Correlation coefficient	−0.024 *	−0.192 *	0.155 *	0.163 *	0.053 **
p-value	0.877	0.212	0.316	0.29	0.732
SNAP-PE Score					
Correlation coefficient	−0.103 *	−0.245 *	0.122 *	0.094 *	−0.153 **
p-value	0.489	0.096	0.414	0.531	0.304
FIBTEM					
Downes Score					
Correlation coefficient	−0.113 *	0.483 *	0.022 *	0.172 **	−0.128 **
p-value	0.466	0.517	0.888	0.264	0.409

Table 5. Cont.

SNAP-PE Score					
Correlation coefficient	0.074 *	−0.392 *	−0.048 *	−0.134	0.084 **
p-value	0.623	0.442	0.749	0.376	0.575

Abbreviations: CT, clotting time (seconds); CFT, clot formation time (seconds); A10, clot strength at 10 min (mm); EXTEM, extrinsically activated TEM; FIBTEM, fibrin based activated TEM; INTEM, intrinsically activated TEM; LI60, lysis index at 60 min (%); MCF, maximal clot firmness (mm); ROTEM, rotational thromboelastometry; SNAP-PE, Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension. * The Pearson's r correlation coefficient was used. ** The Spearman's rho correlation coefficient was used.

Table 6. Clinical outcomes of the neonates with RDS.

Clinical Outcome	Values
IVH grade I, n (%)	18 (37.5)
Oxygenation therapy, days, Median (IQR)	4 (2–6.62)
Full enteral nutrition, days, Median (IQR)	8 (5.75–9.25)
Hospitalization days, Median (IQR)	12.5 (8.25–21)
BPD, n (%)	2 (4.2)
Death, n (%)	1 (2)

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; IQR, interquartile range (difference between 75th and 25th percentiles); IVH, intraventricular hemorrhage; RDS, respiratory distress syndrome.

Table 7. ROTEM variables in neonates with RDS in correlation to IVH.

ROTEM Variables		IVH ^		p-Value
		Neonates with IVH (n = 18)	Neonates without IVH (n = 30)	
EXTEM CT (sec)	Median (IQR)	58 (49–64.5)	59.5 (52.75–67)	0.427 **
EXTEM CFT (sec)	Median (IQR)	107 (95.5–129)	110.5 (92.5–137)	1.000 **
EXTEM A10 (mm)	Mean (±SD)	45 (5.969)	46.04 (7.721)	0.233 *
EXTEM MCF (sec)	Median (IQR)	50 (49–54.5)	52.5 (49.25–58.75)	0.388 **
EXTEM LI60 (%)	Median (IQR)	93 (91–95)	93 (91–95)	0.894 **
INTEM CT (sec)	Mean (±SD)	211.44 (34.398)	211.84 (43.066)	0.403 *
INTEM CFT (sec)	Median (IQR)	84 (79.5–98.75)	96 (67–114.5)	0.454 **
INTEM A10 (mm)	Mean (±SD)	47.88 (5.807)	47.88 (7.628)	0.239 *
INTEM MCF (sec)	Mean (±SD)	52.81 (5.063)	53.12 (6.133)	0.514 *
INTEM LI60 (%)	Median (IQR)	92.5 (90.25–94)	93 (91–94)	0.936 **
FIBTEM CT (sec)	Median (IQR)	63 (51.25–82.75)	56 47.5–80.5)	0.356 **
FIBTEM CFT (sec)	Median (IQR)	1.45 (1.68–490.22)	286.34 (1.68–571)	0.800 **
FIBTEM A10 (mm)	Mean (±SD)	10.06 (4.389)	10.56 (3.675)	0.314 *
FIBTEM MCF (sec)	Median (IQR)	9.5 (7–16.25)	11 (8–14)	0.376 **
FIBTEM LI60 (%)	Median (IQR)	100 (97.25–100)	100 (98–100)	0.987 **

Abbreviations: CT, clotting time (seconds); CFT, clot formation time (seconds); A10, clot strength at 10 min (mm); EXTEM, extrinsically activated TEM; FIBTEM, fibrin based activated TEM; INTEM, intrinsically activated TEM; IVH, intraventricular hemorrhage; LI60, lysis index at 60 min (%); MCF, maximal clot firmness (mm); RDS, respiratory distress syndrome; ROTEM, rotational thromboelastometry. ^ All neonates with IVH had grade IIVH. * The independent sample t-test was used. ** The non-parametric Mann-Whitney U test was used.

4. Discussion

In this study, we investigated the alterations of ROTEM variables in neonates with RDS, and examined the alterations of EXTEM, INTEM, and FIBTEM assays in neonates in

comparison to healthy ones. In EXTEM, due to the extrinsic activation, initial thrombin generation and hence initial clotting, mainly depends on the activity of the coagulation factors VII, X, V, II, and fibrinogen. In INTEM, due to the intrinsic activation, such as the activated partial thromboplastin time, initial thrombin generation and clot formation depend on coagulation factors XII, XI, IX, VIII, X, V, II, and fibrinogen. Clot firmness in INTEM assay as well as in EXTEM assay reflects both fibrin and platelet contribution to the strength of the clot. In FIBTEM, clot formation and clot strength depend only on fibrin formation and fibrin polymerization, as the thrombocytes are blocked [38]. Our results showed a more hypocoagulable profile (prolongation of CT and CFT as well as decreased A10, meaning prolonged clot formation and smaller clot size at 10 min, respectively) with higher fibrinolytic potential (smaller LI60) in both term and preterm neonates with RDS compared to healthy neonates.

Neonates have a hemostatic deficit compared to older children and adults, but their hemostatic system is perfectly functionally balanced [39]. They have decreased levels of most coagulation factors, except for fibrinogen, factor V (FV), factor VIII (FVIII), and von Willebrand factor (vWF), compared to adults, which probably causes shorter coagulation time [40,41]. Moreover, neonates present impaired polymerization fibrin properties, which could cause diminished clot strength [41,42]. Finally, neonates have increased tissue-plasminogen activator (t-PA) levels and reduced levels of plasminogen activator inhibitor (PAI) and α 2-antiplasmin, compared to adults, potentially leading to a more intense fibrinolytic activity [41,43].

Respiratory distress syndrome is characterized by diffuse atelectasis, high permeability due to epithelial injury, pulmonary edema, fibrin deposits forming hyaline membranes, and finally, right to left shunting of pulmonary blood flow [7,44–46]. The fourfold increase of epinephrine in neonates with RDS [47] can cause vasoconstriction and subsequently epithelial injury, which in turn leads to platelet agglutination and the formation of thrombi [48]. The damaged cells release in the extracellular space damage-associated molecular patterns (DAMPs), which are endogenous intracellular molecules, such as high mobility group box 1 (HMGB1), histones, purine metabolites, uric acid, and mitochondrial components [49,50]. DAMPs trigger inflammation through their detection by pattern recognition receptors (PRRs), such as Toll-like receptors, and also they trigger the formation of thrombi by inducing tissue factor expression on monocytes, elevating tissue factor procoagulant activity, and promoting platelet aggregation [50]. Apart from the increased platelet agglutination, the observed hypercoagulability may be the result of heparin co-factor deficiency, increased anti-heparin platelet activity, and an increased activator or a qualitative deficiency in neonatal fibrinogen [51–53]. The process of RDS leads to the consumption of coagulation factors. Firstly, FV and FVIII, as well as the platelets are depleted, followed by factors I and II. As the clotting continues, the fibrinolytic activity increases with the production of fibrin degradation products. The coagulation factors' consumption and the antithrombin (AT) effect of the fibrin degradation products, finally, lead to hypocoagulability [54].

Brus et al. [9] have found increased TAT levels in preterm neonates with severe RDS compared to preterm neonates with mild/moderate RDS, while Yurdakok et al. [55] have found normal TAT levels in neonates with RDS in the first hours after birth. These findings suggest that in early stages of RDS increased clotting activity is not prominent. Moreover, Brus et al. [9] reported increased tissue-plasminogen activator (t-PA) levels in preterm infants with RDS in the first 6–12 h after birth, while Yurdakok et al. [55] found normal t-PA levels, but increased plasminogen activator inhibitor (PAI) levels in preterm neonates with RDS in their first 6 h of life. The variation in results might be due to the different stages of the RDS, pointing out the insufficiency that exists regarding the coagulation and fibrinolytic system in different stages of RDS. Moreover, both these studies [9,55] examined individual coagulation factors without being able to globally delineate the hemostatic profile of neonates with RDS.

Our study sample consisted mainly of moderate to late preterm and term neonates with mild/moderate RDS; the median hour of ROTEM examination was the fifth (IQR: 5–6.75)

hour of life, and we found decreased clotting and increased fibrinolytic potential in these neonates. Our results are in accordance with the findings of Watkins et al. [56], and Go et al. [13]. Watkins et al. [56] compared the TEG parameters of 13 neonates with respiratory failure to 11 healthy preterm and term neonates. While R, RK, Angle, and MA were similar in both groups in the first hours of life, by 48 h there were significant differences. The reported prolongation of R and RK was related to plasma clotting factors and inhibitors, while the decrease of MA in neonates with respiratory failure was attributed to the loss of platelets. In the early stages of RDS, the epithelial injury stimulates the clotting system leading to hypercoagulability [57], but as Watkins et al. [56] showed, the consumption of the coagulation factors leads to hypocoagulability in the course of the disease. Our results probably depict this stage of coagulation factors' consumption. Go et al. [13] showed that fibrinogen is affected in neonates with RDS ($p < 0.001$; $\beta: -0.141$). Fibrinogen depletion/dysfunction is also evident in neonates with RDS in our study as shown by the lower FIBTEM A10 and MCF which tend to be utilized as a surrogate of the plasma fibrinogen level [58]. Studies have shown that fibrinogen function is strongly correlated with FIBTEM MCF [58–60]. Tsantes et al. [59] showed that FIBTEM analysis can detect low fibrinogen availability/dysfunction associated with excessive bleeding in patients undergoing surgery even, when fibrinogen levels and conventional coagulation tests remain within reference range.

It is noteworthy that while 43.8% of the study population had fetal distress, after adjustment for fetal distress in the logistic regression analysis, RDS was found to be an independent factor for the same alterations in ROTEM variables as in fetal distress [24].

In our study, no correlation was found between the Downes and SNAP-PE Scores with the ROTEM variables' alterations, probably because the study sample consisted mainly of neonates with mild/moderate RDS.

Finally, no correlation was found between IVH grade I and ROTEM variables' alterations. Regarding the pathogenesis of IVH, coagulation disorders may amplify the hemorrhage [61], but IVH is mostly attributed to the combined immature vasculature of the germinal matrix, the fluctuations in cerebral blood flow (CBF), and the impaired cerebral autoregulation in critically ill neonates [62].

Our study has certain limitations. Our sample size was small, thus limiting the possibility to find significant results regarding several neonatal outcomes. Neonates <28 weeks GA were not included, which further impeded the investigation of outcomes, such as BPD. Another limitation is the fact that conventional coagulation tests were not performed at the same time to correlate with ROTEM parameters, due to the practice of minimal handling and the limited volume of residual blood. Finally, we did not have consecutive ROTEM measurements to investigate the alterations in ROTEM variables in the course of the disease.

5. Conclusions

Moderate/late preterm and term neonates with RDS present a hypocoagulable profile with hyperfibrinolytic potential compared to healthy neonates. ROTEM seems a potentially useful tool for identifying alterations regarding the hemostatic profile as well for detecting coagulation and fibrinolysis impairment in neonates with RDS. Further cohort studies are necessary to clarify the impact of RDS in the neonatal hemostasis as well as determine the role of ROTEM in diagnosis and management of coagulation disorders in neonates with RDS.

Author Contributions: Conceptualization, G.N.K. and R.S.; Methodology, G.N.K., R.S., A.G.T., A.K. and A.E.T.; Software, G.N.K., A.G.T., D.P. and S.B.; Validation, G.N.K., R.S. and A.K.; Formal Analysis, G.N.K., A.G.T., D.P. and S.B.; Investigation, G.N.K., R.S., A.K., D.G. and A.E.T.; Data Curation, G.N.K., R.S., A.G.T., A.K. and D.G.; Writing—Original Draft Preparation, G.N.K., R.S., A.G.T. and A.K.; Writing—Review & Editing, A.G.K., G.M., S.K. and A.E.T.; Visualization, A.G.K., G.M., S.K. and A.E.T.; Supervision, G.M., S.K. and A.E.T.; Project Administration, A.E.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board of General Hospital of Nikaia “Aghios Panteleimon” (24/27, 28/11/2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Available upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Avery, M.E. Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **1959**, *97*, 517–523. [\[CrossRef\]](#)
2. Liszewski, M.C.; Stanescu, A.L.; Phillips, G.S.; Lee, E.Y. Respiratory Distress in Neonates: Underlying Causes and Current Imaging Assessment. *Radiol. Clin. N. Am.* **2017**, *55*, 629–644. [\[CrossRef\]](#)
3. Stoll, B.J.; Hansen, N.I.; Bell, E.F.; Shankaran, S.; Laptook, A.R.; Walsh, M.C.; Hale, E.C.; Newman, N.S.; Schibler, K.; Carlo, W.A.; et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **2010**, *126*, 443–456. [\[CrossRef\]](#)
4. Chowdhury, N.; Giles, B.L.; Dell, S.D. Full-Term Neonatal Respiratory Distress and Chronic Lung Disease. *Pediatr. Ann.* **2019**, *48*, e175–e181. [\[CrossRef\]](#)
5. Thompson, B.T.; Chambers, R.C.; Liu, K.D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 562–572. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Aronis, S.; Platokouki, H.; Photopoulos, S.; Adamtziki, E.; Xanthou, M. Indications of coagulation and/or fibrinolytic system activation in healthy and sick very-low-birth-weight neonates. *Biol. Neonate* **1998**, *74*, 337–344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Schmidt, B.K. Antithrombin III deficiency in neonatal respiratory distress syndrome. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **1994**, *5*, S13–S18. [\[CrossRef\]](#)
8. Brus, F.; Van Oeveren, W.; Heikamp, A.; Okken, A.; Oetomo, S.B. Leakage of Protein into Lungs of Preterm Ventilated Rabbits Is Correlated with Activation of Clotting, Complement, and Polymorphonuclear Leukocytes in Plasma. *Pediatr. Res.* **1996**, *39*, 958–965. [\[CrossRef\]](#)
9. Brus, F.; Oetomo, S.B.; Schieving, J.; Groothuis, E.; Okken, A.; van Oeveren, W. Increased Tissue-Type Plasminogen Activator Antigen Release Is Not Accompanied by Increased Systemic Fibrinolytic Activity in Severe Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr. Res.* **1999**, *45*, 588–594. [\[CrossRef\]](#)
10. Peters, M.; Cate, J.W.T.; Veld, C.B.; De Leeuw, R.; Emeis, J.; Koppe, J. Low Antithrombin III Levels in Neonates with Idiopathic Respiratory Distress Syndrome: Poor Prognosis. *Pediatr. Res.* **1984**, *18*, 273–276. [\[CrossRef\]](#)
11. Schmidt, B.; Vegh, P.; Weitz, J.; Johnston, M.; Caco, C.; Roberts, R. Thrombin/Antithrombin III Complex Formation in the Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1992**, *145*, 767–770. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Canpolat, F.E.; Yurdakök, M.; Armangil, D.; Yiğit, Ş. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr. Int.* **2009**, *51*, 314–316. [\[CrossRef\]](#)
13. Go, H.; Ohto, H.; Nollet, K.E.; Kashiwabara, N.; Ogasawara, K.; Chishiki, M.; Miyazaki, K.; Sato, K.; Sato, M.; Kawasa-ki, Y.; et al. Perinatal Factors Affecting Coagulation Parameters at Birth in Preterm and Term Neonates: A Retrospective Cohort Study. *Am. J. Perinatol.* **2019**, *36*, 1464–1470. [\[PubMed\]](#)
14. Rubarth, L.B.; Quinn, J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* **2015**, *34*, 231–238. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Halliday, H.L. History of Surfactant from 1980. *Neonatology* **2005**, *87*, 317–322. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Konishi, M.; Chida, S.; Shimada, S.; Kasai, T.; Murakami, Y.; Cho, K.; Fujii, Y.; Maeta, H.; Fujiwara, T. Surfactant Replacement Therapy in Premature Babies with Respiratory Distress Syndrome: Factors Affecting the Response to Surfactant and Comparison of Outcome from 1982–86 and 1987–91. *Acta Paediatr. Jpn. Overseas Ed.* **1992**, *34*, 617–630. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Nowak-Göttl, U.; Düring, C.; Kempf-Bielack, B.; Sträter, R. Thromboembolic Diseases in Neonates and Children. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **2003**, *33*, 269–274. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Veldman, A.; Nold, M.F.; Michel-Behnke, I. Thrombosis in the Critically Ill Neonate: Incidence, Diagnosis, and Management. *Vasc. Health Risk Manag.* **2008**, *4*, 1337–1348. [\[PubMed\]](#)

19. Veldman, A.; Fischer, D.; Nold, M.F.; Wong, F.Y. Disseminated Intravascular Coagulation in Term and Preterm Neonates. *Semin. Thromb. Hemost.* **2010**, *36*, 419–428. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Konstantinidi, A.; Sokou, R.; Parastatidou, S.; Lampropoulou, K.; Katsaras, G.; Boutsikou, T.; Gounaris, A.K.; Tsantes, A.E.; Iacovidou, N. Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review. *Semin. Thromb. Hemost.* **2019**, *45*, 449–457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Simurda, T.; Casini, A.; Stasko, J.; Hudecek, J.; Skornova, I.; Vilar, R.; Neerman-Arbez, M.; Kubisz, P. Perioperative management of a severe congenital hypofibrinogenemia with thrombotic phenotype. *Thromb. Res.* **2020**, *188*, 1–4. [[CrossRef](#)]
22. Sokou, R.; Piovani, D.; Konstantinidi, A.; Tsantes, A.G.; Parastatidou, S.; Lampridou, M.; Ioakeimidis, G.; Gounaris, A.; Iacovidou, N.; Kriebardis, A.G.; et al. A Risk Score for Predicting the Incidence of Hemorrhage in Critically Ill Neonates: Development and Validation Study. *Thromb. Haemost.* **2021**, *121*, 131–139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Lampridou, M.; Sokou, R.; Tsantes, A.G.; Theodoraki, M.; Konstantinidi, A.; Ioakeimidis, G.; Bonovas, S.; Politou, M.; Valsami, S.; Iliodromiti, Z.; et al. ROTEM diagnostic capacity for measuring fibrinolysis in neonatal sepsis. *Thromb. Res.* **2020**, *192*, 103–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Konstantinidi, A.; Sokou, R.; Tsantes, A.; Parastatidou, S.; Bonovas, S.; Kouskouni, E.; Gounaris, A.K.; Tsantes, A.E.; Iacovidou, N. Thromboelastometry Variables in Neonates with Perinatal Hypoxia. *Semin. Thromb. Hemost.* **2020**, *46*, 428–434. [[CrossRef](#)]
25. Parastatidou, S.; Sokou, R.; Tsantes, A.G.; Konstantinidi, A.; Lampridou, M.; Ioakeimidis, G.; Panagiotounakou, P.; Kyr-iakou, E.; Kokoris, S.; Gialeraki, A.; et al. The Role of ROTEM Variables Based on Clot Elasticity and Platelet Component in Predicting Bleeding Risk in Thrombocytopenic Critically Ill Neonates. *Eur. J. Haematol.* **2021**, *106*, 175–183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Sokou, R.; Giallourous, G.; Konstantinidi, A.; Pantavou, K.; Nikolopoulos, G.; Bonovas, S.; Lytras, T.; Kyriakou, E.; Lambadaridis, I.; Gounaris, A.; et al. Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: An observational study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *177*, 355–362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Gomella, T.L.; Eyal, F.G.; Bany-Mohammed, F. (Eds.) *Respiratory Distress Syndrome*. In *Gomella's Neonatology*; McGraw Hill: New York, NY, USA, 2020; pp. 1043–1050.
28. Faix, R.G.; Viscardi, R.M.; DiPietro, M.A.; Nicks, J.J. Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns. *Pediatrics* **1989**, *83*, 971–976. [[PubMed](#)]
29. Bouziri, A.; Slima, S.B.; Hamdi, A.; Menif, K.; Belhadj, S.; Khaldi, A.; Kechaou, W.; Kazdaghli, K.; Jaballah, N.B. Acute respiratory distress syndrome in infants at term and near term about 23 cases. *La Tunis. Med.* **2007**, *85*, 874–879.
30. Liu, J. Respiratory Distress Syndrome in Full-Term Neonates. *J. Neonatal Biol.* **2012**, *51*, 36–44. [[CrossRef](#)]
31. Shi, Y.; Dong, J.-Y.; Zheng, T.; Li, J.-Y.; Lu, L.-L.; Liu, J.-J.; Liang, J.; Zhang, H.; Feng, Z.-C. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin. Med. J.* **2010**, *123*, 2640–2644.
32. Parer, J.T.; Livingston, E.G. What Is Fetal Distress? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1990**, *162*, 1421–1427. [[CrossRef](#)]
33. Sokou, R.; Foudoulaki-Paparizos, L.; Lytras, T.; Konstantinidi, A.; Theodoraki, M.; Lambadaridis, I.; Gounaris, A.; Valsami, S.; Politou, M.; Gialeraki, A.; et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2017**, *55*, 1592–1597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Buch, P.M.; Makwana, A.M.; Chudasama, R.K. Usefulness of Downe Score as Clinical Assessment Tool and Bubble CPAP as Primary Respiratory Support in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *J. Pediatr. Sci.* **2013**, *5*, e176.
35. Ramirez, M.N.M.; Godoy, L.E.; Barrientos, E.A. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Silveira, R.D.C.; Schlabendorff, M.; Procianny, R.S. Predictive value of SNAP and SNAP-PE for neonatal mortality. *J. Pediatr.* **2001**, *77*, 455–460. [[CrossRef](#)]
37. Narayanan, A.; Batra, P.; Faridi, M.M.A.; Harit, D. PaO₂/FiO₂ Ratio as Predictor of Mortality in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome. *Am. J. Perinatol.* **2019**, *36*, 609–614. [[CrossRef](#)]
38. Görlinger, K.; Dirkmann, D.; Hank, A.A. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In *Trauma Induced Coagulopathy*; Moore, H.B., Neal, M.D., Moore, E.E., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2021; pp. 270–271.
39. Revel-vilk, S. The Conundrum of Neonatal Coagulopathy. *Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* **2012**, *2012*, 450–454. [[CrossRef](#)]
40. Andrew, M.; Paes, B.; Milner, R.; Johnston, M.; Mitchell, L.; Tollefsen, D.M.; Castle, V.; Powers, P. Development of the Human Coagulation System in the Healthy Premature Infant. *Blood* **1988**, *72*, 1651–1657. [[CrossRef](#)]
41. Katsaras, G.N.; Sokou, R.; Tsantes, A.G.; Piovani, D.; Bonovas, S.; Konstantinidi, A.; Ioakeimidis, G.; Parastatidou, S.; Gialamprinou, D.; Makrogianni, A.; et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: A systematic review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2021**, 1–16. [[CrossRef](#)]
42. Francis, J.; Armstrong, D. Sialic Acid and Enzymatic Desialation of Cord Blood Fibrinogen. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **1982**, *11*, 223–228. [[CrossRef](#)]
43. Pinacho, A.; Paramo, J.A.; Ezcurdia, M.; Rocha, E. Evaluation of the fibrinolytic system in full-term neonates. *Int. J. Clin. Lab. Res.* **1995**, *25*, 149–152. [[CrossRef](#)]
44. Reuter, S.; Moser, C.; Baack, M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr. Rev.* **2014**, *35*, 417–429. [[CrossRef](#)]
45. Distefano, G.; Romeo, M.G.; Betta, P.; Rodono, A.; Amato, M. Thrombomodulin Serum Levels in Ventilated Preterm Babies with Respiratory Distress Syndrome. *Eur. J. Pediatr.* **1998**, *157*, 327–330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Boyer, C.; Ménaché, D.; Beauvils, F.; Mathieu, H. Haemostatic Disorders and Respiratory Distress in the Newborn. *Intensive Care Med.* **1977**, *3*, 273–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

47. Cheek, D.B.; Malinek, M.; Fraillon, J.M. Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency. *Pediatrics* **1963**, *31*, 374–381.
48. Ratnoff, O.D. Disseminated Intravascular Coagulation: An Intermediary Mechanism of Disease. *JAMA* **1965**, *192*, 175–176. [[CrossRef](#)]
49. Chen, G.Y.; Nuñez, G. Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* **2010**, *10*, 826–837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Ito, T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J. Intensive Care* **2014**, *2*, 1–9. [[CrossRef](#)]
51. Heikinheimo, R. Coagulation Studies with Fetal Blood. *Neonatology* **1964**, *7*, 319–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. De Sousa, S. Clotting factors in newborn. *Biol. Neonatorum* **1956**, *5*, 97–107.
53. Larrieu, M.J.; Soulier, J.P.; Minkowski, A. Umbilical cord blood; complete study of its coagulability, comparison with maternal blood. *Biol. Neonatorum* **1952**, *1*, 39–60.
54. Markarian, M.; Githens, J.H.; Rosenblüt, E.; Fernandez, F.; Jackson, J.J.; Bannon, A.E.; Lindley, A.; Lubchenco, L.O.; Martorell, R. Hypercoagulability in Premature Infants with Special Reference to the Respiratory Distress Syndrome and Hemorrhage. I. Coagulation Studies. *Biol. Neonate* **1971**, *17*, 84–97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Yurdakök, M.; Yigit, Ş.; Gürakan, B.; Dündar, S.; Kirazli, Ş. Thrombin-antithrombin III and prothrombin fragment 1.2 levels in early respiratory distress syndrome. *Am. J. Hematol.* **1996**, *51*, 247–248. [[CrossRef](#)]
56. Watkins, M.N.; Swan, S.; Caprini, J.A.; Gardner, T.H.; Zuckerman, L.; Vagher, J.P. Coagulation Changes in the New-born with Respiratory Failure. *Thromb. Res.* **1980**, *17*, 153–175. [[CrossRef](#)]
57. Brus, F.; van Oeveren, W.; Okken, A.; Oetomo, S.B. Activation of the Plasma Clotting, Fibrinolytic, and Kinin-Kallikrein System in Preterm Infants with Severe Idiopathic Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr. Res.* **1994**, *36*, 647–653. [[CrossRef](#)]
58. De Vries, J.J.; Veen, C.S.B.; Snoek, C.J.M.; Kruip, M.J.H.A.; de Maat, M.P.M. FIBTEM clot firmness parameters correlate well with the fibrinogen concentration measured by the Clauss assay in patients and healthy subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* **2020**, *80*, 600–605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Tsantes, A.G.; Papadopoulos, D.V.; Trikoupis, I.G.; Tsante, K.A.; Mavrogenis, A.F.; Koulouvaris, P.; Vaiopoulos, A.G.; Piovani, D.; Nikolopoulos, G.K.; Kokoris, S.I.; et al. The Prognostic Performance of Rotational Thromboelastometry for Excessive Bleeding and Increased Transfusion Requirements in Hip Fracture Surgeries. *Thromb. Haemost.* **2021**. [[CrossRef](#)]
60. Simurda, T.; Vilar, R.; Zolkova, J.; Ceznerova, E.; Kolkova, Z.; Loderer, D.; Neerman-Arbez, M.; Casini, A.; Brundikova, M.; Skornova, I.; et al. A Novel Nonsense Mutation in *FGB* (c.1421G>A; p.Trp474Ter) in the Beta Chain of Fibrinogen Causing Hypofibrinogenemia with Bleeding Phenotype. *Biomedicines* **2020**, *8*, 605. [[CrossRef](#)]
61. Ballabh, P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clin. Perinatol.* **2014**, *41*, 47–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Egesa, W.I.; Odoch, S.; Odong, R.J.; Nakalema, G.; Asimwe, D.; Ekuk, E.; Twesigemukama, S.; Turyasiima, M.; Lokengama, R.K.; Waibi, W.M.; et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *Int. J. Pediatr.* **2021**, *201*, 1–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]