



Πανελλήνιο Συνέδριο
Νεογνολογίας

19-21 Μαΐου 2023
Ξενοδοχείο Crowne Plaza
Αθήνα



Σύγχρονα εργαλεία διερεύνησης του μηχανισμού πήξης στα νεογνά

Σώκου Ροζέτα

Παιδίατρος-Νεογνολόγος

Διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΕΝΝ Γ.Ν. Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»



Πανελλήνιο Συνέδριο
Νεογνολογίας

19-21 Μαΐου 2023
Ξενοδοχείο Crowne Plaza
Αθήνα



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

**“Haemostasis is like love.
Everybody talks about it,
nobody understands it.”**

JH Levy 2000

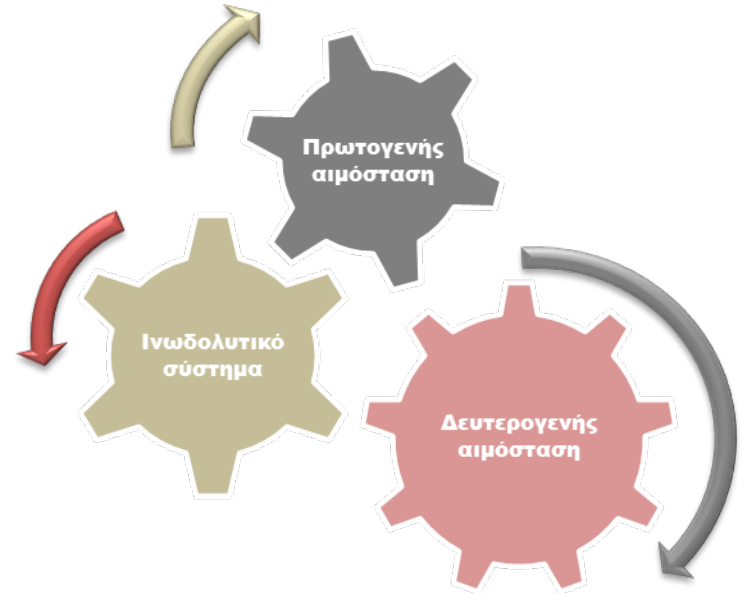
“Neonates are not miniature adults”



“Μηχανισμός αιμόστασης” ή “Μηχανισμός πήξης”



Ο “μηχανισμός πήξης” αντικατοπτρίζει μόνο ένα σκέλος της αιμόστασης

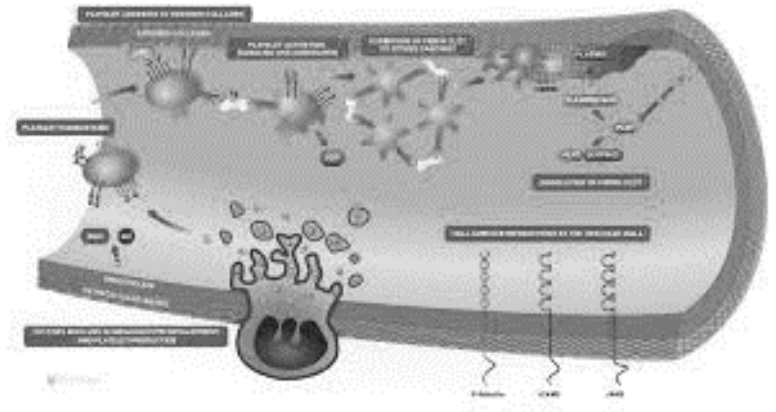


Αδύνατος ο μεταξύ τους πλήρης διαχωρισμός

Η αιμόσταση

Αντικατοπτρίζει ένα σύνολο πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών και αλληλεπιδράσεων μεταξύ:

- ❖ του ενδοθήλιου του αγγειακού τοιχώματος
- ❖ των πρωτεϊνικών παραγόντων πήξης
- ❖ των αιμοπεταλίων
- ❖ άλλων κυτταρικών στοιχείων του αίματος



Οι διαταραχές της αιμόστασης

Επιπλέκουν περίπου το 10-25% των νοσηλευόμενων νεογνών στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας (MENN)

Στα νεογνά η κλινική έκφραση διαταραχών της αιμόστασης και η εκδήλωση της αιμορραγίας μπορεί να είναι ήπια έως πολύ σοβαρή και απειλητική για τη ζωή τους

- ο μικρός όγκος αίματος των νεογνών
- τα νεογνά και ειδικότερα τα πρόωρα δύσκολα αντισταθμίζουν την υποογκαιμία

} καθιστούν οποιαδήποτε αιμορραγία επικίνδυνη στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών

η διάγνωση και η αντιμετώπισή τους πρέπει να αποτελούν άμεση προτεραιότητα του νεογνολόγου

Εξελικτική αιμόσταση

Για την ταχεία αναγνώριση και την ορθή θεραπεία των αιμοστατικών διαταραχών καθίσταται απαραίτητη η πληρέστερη κατανόηση του αιμοστατικού προφίλ των νεογνών καθώς και της σύνθετης λειτουργικότητας των νεογνικών αιμοπεταλίων



ISSUES ▾ FIRST EDITION ABSTRACTS ▾ COLLECTIONS ▾

ARTICLES | JULY 1, 1987

Development of the human coagulation system in the full-term infant

M Andrew, B Paes, R Milner, M Johnston, L Mitchell, DM Tollefsen, P Powers



Blood (1987) 70 (1): 165-172.

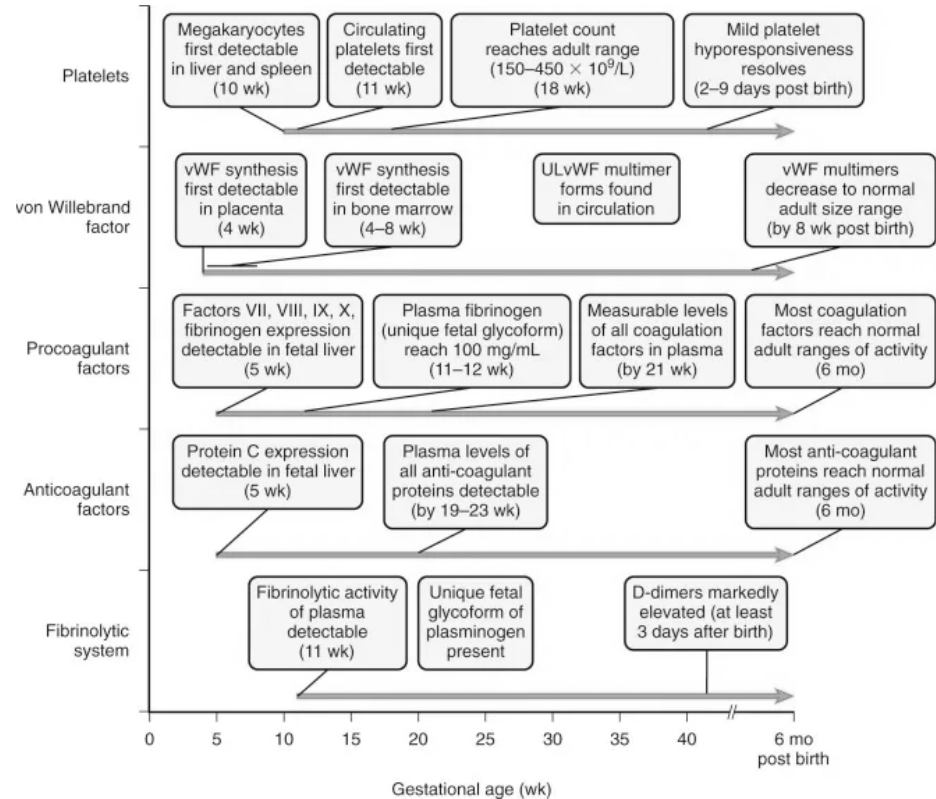
<https://doi.org/10.1182/blood.V70.1.165.165>



Η αιμόσταση είναι μία δυναμική διαδικασία που εξελίσσεται διαρκώς από την εμβρυϊκή μέχρι την ενήλικη ζωή

Εξελικτική αιμόσταση

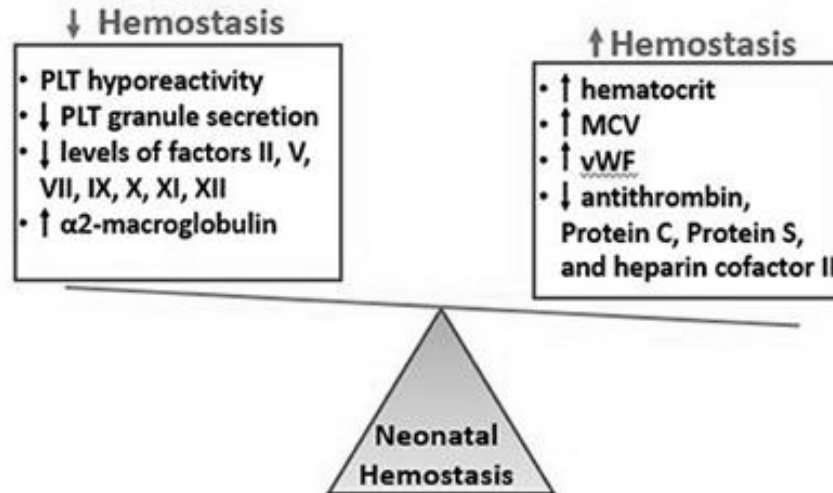
- Από την 5^η εβδομάδα κύησης, τα εμβρυικά ηπατοκύτταρα είναι ικανά να συνθέσουν παράγοντες πήξης
- Το εμβρυϊκό πλάσμα ήδη από την 10^η εβδομάδα κύησης, παρουσιάζει θρομβωτική και ινωδολυτική δραστηριότητα
- Τα αιμοπετάλια ανιχνεύονται στην εμβρυική κυκλοφορία από την 11^η εβδομάδα κύησης



Εξελικτική αιμόσταση

Κάθε νεογέννητο έρχεται στον κόσμο με σύνθετο αιμοστατικό έλλειμμα, που βρίσκεται σε απόλυτη συνάρτηση με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, τα αποθέματα βιταμίνης Κ και το βαθμό ωριμότητας του ήπατος

Τα νεογνά παρουσιάζουν ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές σε σχέση με τα παιδιά και τους ενήλικες, οι οποίες αφορούν σε όλους τους παράγοντες του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης



Εξελικτική αιμόσταση

Η ανωριμότητα αυτή αντισταθμίζεται λειτουργικά, με αποτέλεσμα στα υγιή τελειόμηνα ή πρόωρα νεογνά να μην παρατηρείται αυξημένη τάση για αιμορραγία ή θρόμβωση

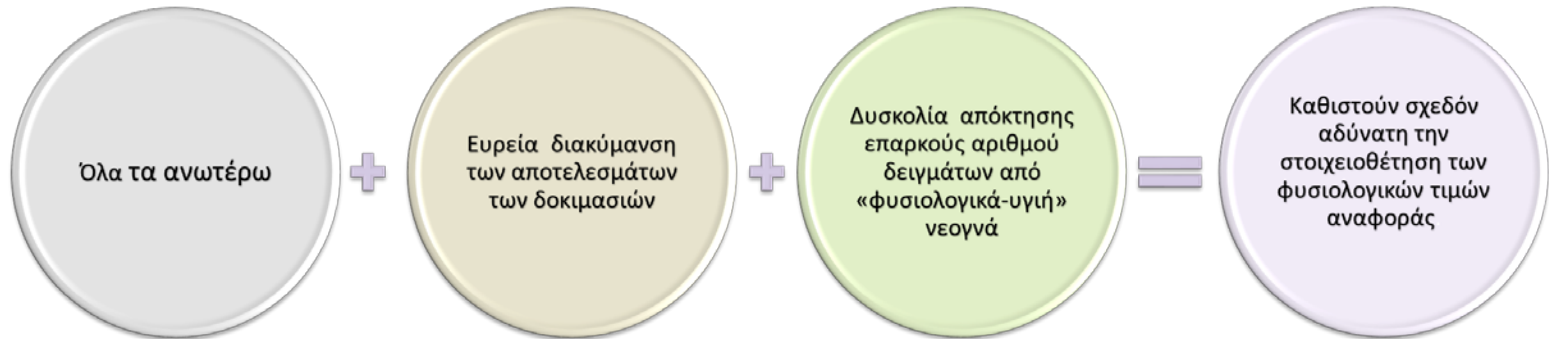
Όταν όμως επιδρούν παθολογικοί παράγοντες η υφιστάμενη δυναμική ισορροπία των συστημάτων της αιμόστασης διαταράσσεται και εκφράζεται, ανάλογα με το ερέθισμα, ως αιμορραγία ή θρόμβωση



Εργαστηριακή διερεύνηση

Η ακρίβεια στην εργαστηριακή ανάλυση των δειγμάτων αίματος είναι καίρια για τη διάγνωση και τη θεραπευτική παρακολούθηση της νεογνικής αιμόστασης

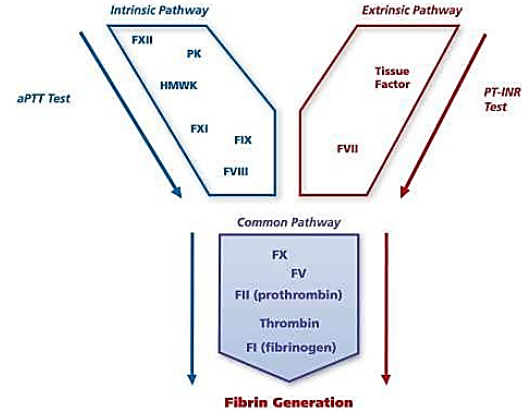
- χρήση αντιδραστηρίων μη προσαρμοσμένων στην ηλικιακή αυτή ομάδα
- τεχνικές δυσκολίες στη δειγματοληψία αίματος στα νεογνά
- απαιτείται σχετικά μεγάλος όγκος αίματος για μια ολοκληρωμένη δοκιμασία πολλαπλών πρωτεϊνών-στόχων



Οι συμβατικές δοκιμασίες πήξης

Οι εργαστηριακές δοκιμασίες οι οποίες παγκοσμίως χρησιμοποιούνται ως πρώτο βήμα στη διερεύνηση των διαταραχών της αιμόστασης, είναι οι ακόλουθες:

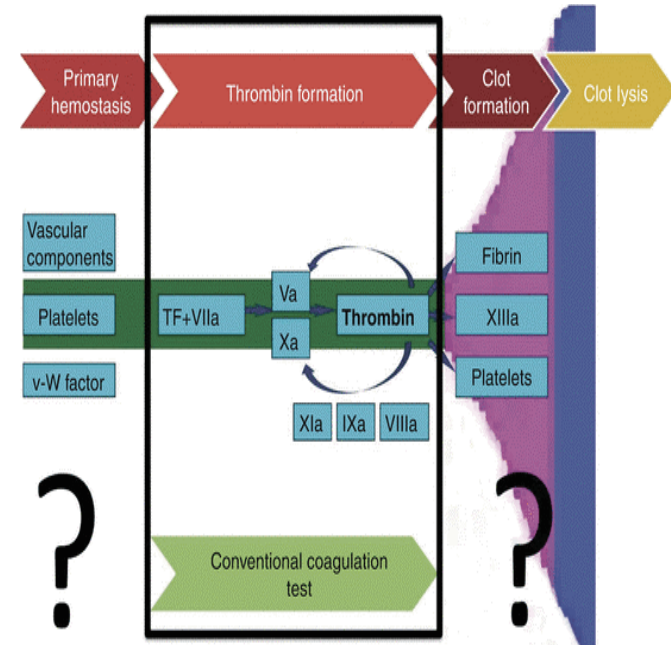
- προσδιορισμός αριθμού αιμοπεταλίων
- προσδιορισμός χρόνου προθρομβίνης (PT) που εκφράζεται με το διεθνή δείκτη ομαλοποίησης (INR)
- προσδιορισμός χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)
- προσδιορισμός ινωδογόνου



Οι συμβατικές δοκιμασίες πήξης

Η παράταση PT, aPTT και η αύξηση των d-dimers που χαρακτηρίζουν τα νεογνά σε σχέση με τα παιδιά και ενήλικες, παρά το ότι αντανakλούν τις εξελικτικές μεταβολές της αιμόστασης, προκαλούν δυσκολίες στη διάγνωση

- η μέτρηση πραγματοποιείται σε φτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα
- απαιτείται μεγάλος όγκος αίματος
- διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων σε ~30-60 min
- λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων???
- το σύστημα ινωδόλυσης ???
- αδυναμία προσδιορισμού εξειδικευμένων διαταραχών



Οι συμβατικές δοκιμασίες πήξης

Οι συμβατικές δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT, INR, το ινωδογόνο και ο αριθμός των αιμοπεταλίων), παρέχουν σημαντικά στοιχεία για την ενεργοποίηση της πήξης του αίματος και την κατανάλωση παραγόντων πήξης

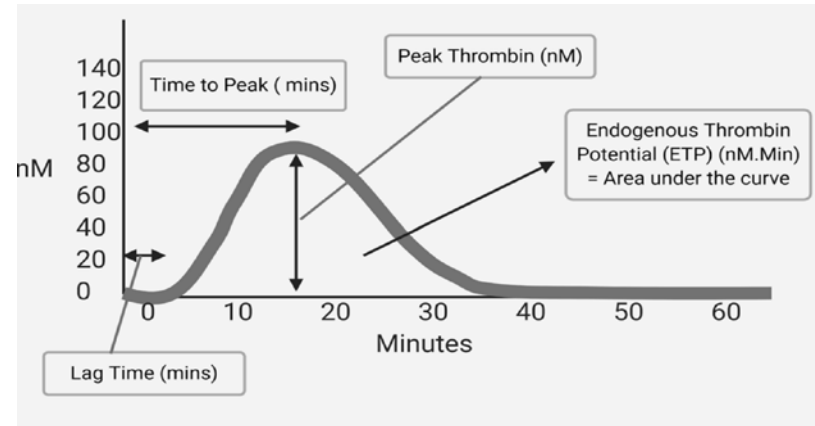
- ✓ η διαγνωστική αποτελεσματικότητά τους είναι αμφισβητήσιμη
- ✓ παρουσιάζουν περιορισμούς στην πρόβλεψη μιας αιμορραγίας
- ✓ στην καθοδήγηση της μεταγγισιοθεραπείας σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο και κυρίως στα νεογνά

Η διενέργεια των συμβατικών δοκιμασιών πήξης ως εξέταση ρουτίνας κατά την εισαγωγή στη MENN δεν ενδείκνυται επειδή οδηγεί στην αυξημένη χορήγηση FFP χωρίς αποδεδειγμένα οφέλη

Ο αυτόματος βαθμονομημένος θρομβογράφος (CAT)

Πρόκειται για μια μέθοδο με δυνατότητα σφαιρικής εκτίμησης της αιμόστασης η οποία αξιολογεί το ενδογενές δυναμικό παραγόμενης θρομβίνης (ETP, endogenous thrombin potential).

- ❖ το χρόνο έναρξης παραγωγής θρομβίνης (lag time)
- ❖ το peak, της παραχθείσας θρομβίνης
- ❖ το χρόνο μέχρι το peak της παραχθείσας θρομβίνης (t_{peak})
- ❖ το ενδογενές δυναμικό παραγόμενης θρομβίνης (ETP)



Η CAT πραγματοποιείται σε φτωχό (PPP) ή πλούσιο (PRP) σε αιμοπετάλια πλάσμα

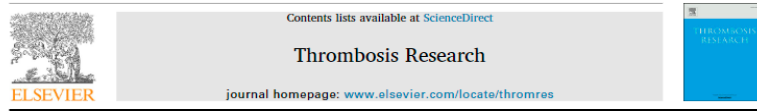
Στο PRP, η CAT μπορεί να αξιολογήσει την συνεισφορά του αριθμού των αιμοπεταλίων και της λειτουργίας αυτών στη δημιουργία θρομβίνης

Ο αυτόματος βαθμονομημένος θρομβογράφος (CAT)

New insights into neonatal coagulation: normal clot formation despite lower intra-clot thrombin levels

[Harald Haidl](#), [Evelyn Zöhrer](#), [Sina Pohl](#), [Bettina Leschnik](#), [Eva-Christine Weiss](#), [Siegfried Gallistl](#), [Wolfgang Muntean](#) & [Axel Schlagenhaut](#) 

[Pediatric Research](#) **86**, 719–724 (2019) | [Cite this article](#)



Full Length Article

Procoagulant imbalance in preterm neonates detected by thrombin generation procedures

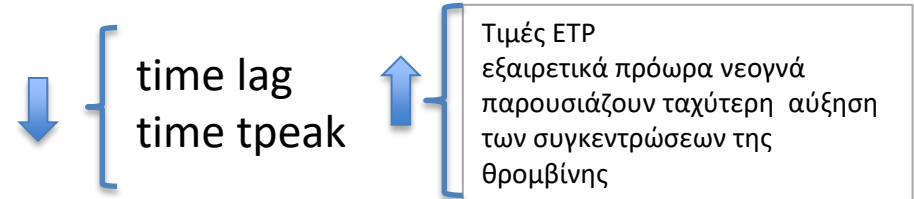
Armando Tripodi^{a,*}, Genny Raffaeli^b, Erica Scalabrino^c, Lidia Padovan^c, Marigrazia Clerici^c, Veena Chantarangkul^f, Giacomo Cavallaro^b, Flora Peyvandi^{c,d}, Fabio Mosca^{b,e}, Stefano Ghirardello^b



Τελειόμηνα νεογνά vs ενήλικες



Τελειόμηνα vs πρόωρα νεογνά



Παρά τις χαμηλές συγκεντρώσεις προπηκτικών πρωτεϊνών, τα χαμηλά επίπεδα TFPI και AT, που χαρακτηρίζουν τα νεογνά, επιτρέπουν επαρκή σχηματισμό θρομβίνης και το σύστημα αιμόστασης θεωρείται επαρκές και λειτουργικά ισορροπημένο

Ο αυτόματος βαθμονομημένος θρομβογράφος (CAT)

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Neonatal thrombocytopenia:
Thrombin generation in presence of
reduced platelet counts and effects
of rFVIIa in cord blood

Received: 2 July 2018
Accepted: 7 May 2019
Published online: 29 May 2019

Harald Haidl, Sina Pohl, Bettina Leschnik, Siegfried Gallistl, Wolfgang Muntean & Axel Schlagenhaut

Επίδραση θρομβοπενίας στη παραγωγή θρομβίνης

Αντίθετα από τους ενήλικες, η νεογνική παραγωγή θρομβίνης δεν εξαρτάται από τον απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων

Διερευνήθηκε η επίδραση της χορήγησης του NovoSeven® (rFVIIa) στο πλάσμα νεογνών και ενήλικων

Ενήλικες

↓ { time lag
time tpeak

Νεογνά

↓ { time lag
time tpeak
Τιμές tpeak

Το ETP δεν άλλαξε σε καμία από τις δύο ομάδες

Η επίδραση του rFVIIa *in vitro* δεν φάνηκε να εξαρτάται από τον αριθμό αιμοπεταλίων

Επιπλέον, η δόση απόκρισης στον rFVIIa ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των PRP νεογνών και ενηλίκων.

Η CAT στην αξιολόγηση των αιμοστατικών επιδράσεων των φαρμάκων σε νεογνά

Eur J Pediatr (2007) 166:427–431
DOI 10.1007/s00431-006-0253-6

ORIGINAL PAPER

Anticoagulant action of melagatran: a comparison between neonates and adults using calibrated automated thrombography (CAT)

Gerhard Csira · Christina Clementi · Joerg Kutscher · Ulrika Ferstl · Thomas Wagner · Wolfgang Muntean · Gunther Jurgens · Siegfried Gallistl · Martin Koestenberger

Παρόμοια δόση μελαγατράνης

Μικρότερη δόση μελαγατράνης

↑
time lag
time tpeak

↓
Τιμές ETP
Τιμές tpeak



4f-PCCs που περιείχε τον FVII

↑
Ρυθμό και tpeak
θρομβίνης

4f-PCCs που περιείχε τον FVIIa

↓
time lag
time tpeak

↑
Ρυθμό και tpeak
θρομβίνης

Η CAT αν και δεν μπορεί να αντικαταστήσει τις RCT για την αξιολόγηση των κλινικών επιπτώσεων των αιμοστατικών φαρμάκων, παρέχει κάποιες πληροφορίες για τις σχετικές επιδράσεις των θεραπειών στην νεογνική αιμόσταση.

Ο αυτόματος βαθμονομημένος θρομβογράφος (CAT)

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αξιολογήσει το ρόλο των παραμέτρων της CAT ως προγνωστικούς παράγοντες αιμορραγίας σε ενήλικες. Παρόμοια δεδομένα που να αφορούν στο ρόλο αυτό για το νεογνικό πληθυσμό δεν υπάρχουν.

Στα νεογνά, η CAT χρησιμοποιείται μόνο ως ερευνητικό εργαλείο, όχι ως εργαλείο κλινικής αξιολόγησης και οι νεογνικές μελέτες είναι περιορισμένες σε αριθμό και εύρος.

Ο αυτόματος βαθμονομημένος θρομβογράφος (CAT)

Δεν αξιολογεί την πρωτογενή αιμόσταση ή την συνεισφορά των κυτταρικών στοιχείων, του αγγειακού ενδοθήλιου ή της ροής αίματος στη δευτερογενή αιμόσταση

- η μέτρηση πραγματοποιείται σε φτωχό ή πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα
- απαιτείται μεγάλος όγκος αίματος (80ml πλάσμα)
- διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων σε 60 min
- το σύστημα ινωδόλυσης ???
- απαιτεί χειροκίνητη προετοιμασία πλάσματος και προσθήκη των αντιδραστηρίων
- απαιτεί επίσης εξειδικευμένα όργανα και λογισμικό που συνήθως είναι μη διαθέσιμα σε κλινικά εργαστήρια.

Ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (VCT)

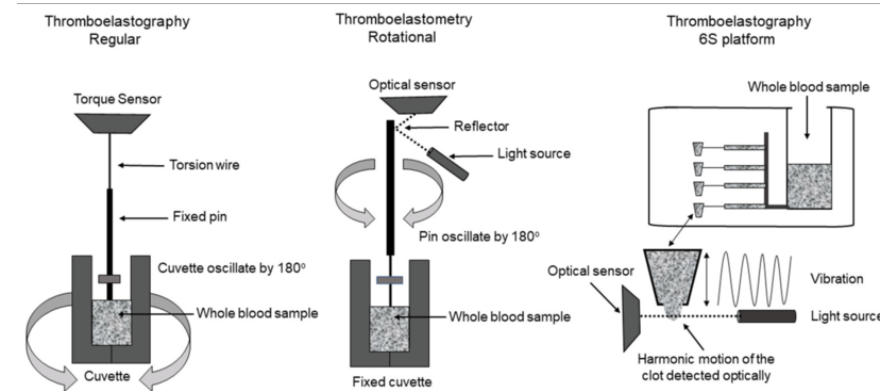
Πραγματοποιούνται σε μικρή ποσότητα δείγματος ολικού αίματος και παρέχουν δεδομένα που επιτρέπουν μια σφαιρική εκτίμηση του αιμοστατικού μηχανισμού

Τα αποτελέσματα τους αντικατοπτρίζουν τη σύνθετη διαδικασία της αιμόστασης με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ προ-αντιπηκτικών παραγόντων πήξης, ινωδολυτικών πρωτεϊνών του πλάσματος, κυτταρικών συστατικών του αίματος (κυρίως των αιμοπεταλίων) αντανακλώντας το κυτταρικό μοντέλο της πήξης

Ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (VCT)

Δυνατότητα αξιολόγησης της αιμοστατικής κατάστασης του ασθενούς άμεσα αριθμητικά και γραφικά, σε πραγματικό χρόνο

- ❖ Δημιουργία του θρόμβου
- ❖ Κινητική του θρόμβου
- ❖ Σταθερότητα και ελαστικότητα του θρόμβου
- ❖ Λύση του θρόμβου
- ❖ Αναπαράσταση των ιξωδο-ελαστικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη διαδικασία αποδόμησης του ινώδους



Ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (VCT)

Στα πλεονεκτήματα των VCT συμπεριλαμβάνονται

- ολικό αίμα
- μικρός όγκος αίματος (0.3 -0.34ml για κάθε τεστ)
- δοκιμασία παρά την κλίνη του ασθενούς
- άμεση διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων (5-10 λεπτά)
- δυνατότητα άμεσης παρέμβασης σύντομα
- στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση



Ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (VCT)

Οι διαδομένες δοκιμασίες (VCT) στη νεογνολογία είναι η Θρομβοελαστογραφία (TEG) / Περιστροφική Θρομβοελαστομετρία (ROTEM)

Ο αναλυτής ClotPro είναι ένας μοντέρνος, νέας γενιάς αναλυτής θρομβοελαστομετρίας που εξαλείφει το χειρισμό αντιδραστηρίων με αυτόματες πιπέτες με αποξηραμένα αντιδραστήρια που περιέχονται σε ένα μικρό σφουγγάρι εντός της πιπέτας

Η ιξωδοελαστική παρακολούθηση της πήξης (VCM™) μια μικρή, φορητή συσκευή με πολλά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας να εκτελέσει μια αυτοματοποιημένη ανάλυση σε περίπου μία ώρα με μόνο 300 μικρολίτρα αίματος χωρίς προσθήκη αντιπηκτικού

Ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (VCT)

Μεταβλητές αξιολόγησης:

R/CT (sec) → χρόνος πήξης

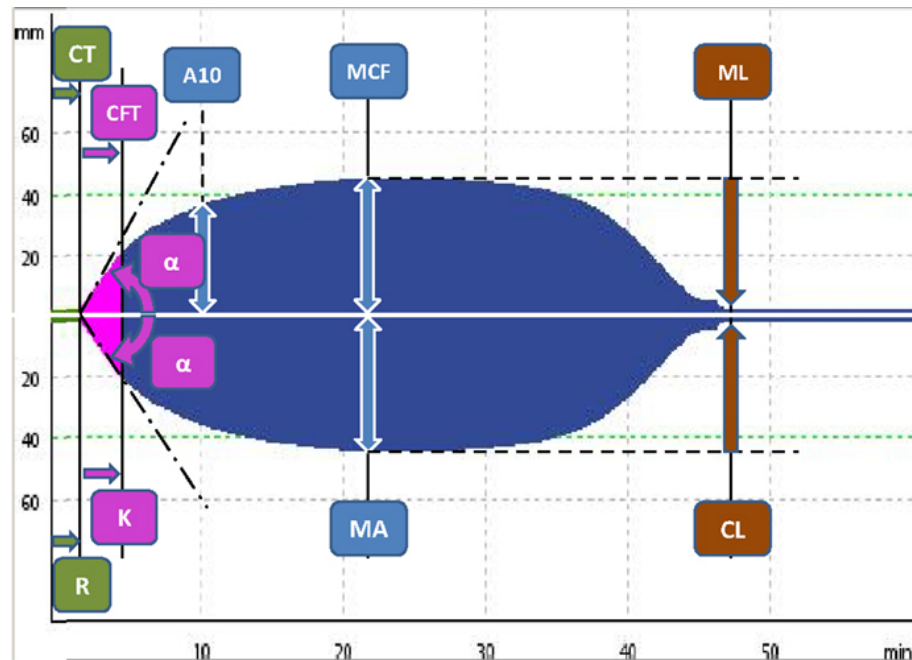
K/CFT (sec) → χρόνος δημιουργίας του θρόμβου

α -angle ($^{\circ}$) → ταχύτητα δημιουργίας του θρόμβου

A10,20,30 (mm) → μέγεθος θρόμβου στα 10,20,30 λεπτά

MA/MCF (mm) → μέγιστο μέγεθος θρόμβου

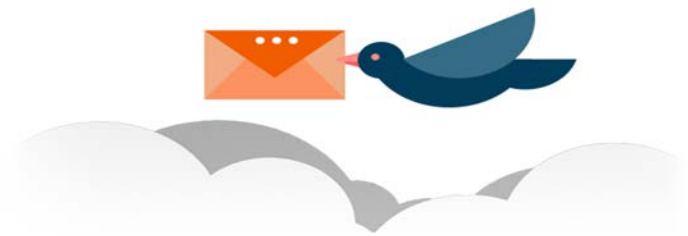
LI/LY30, 45, 60 (%) → Δείκτης λύσης: ποσοστό του εναπομείναντα θρόμβου στα 30, 45 και 60 λεπτά μετά από το CT ή R (αντιπροσωπεύει την ινωδόλυση σε ένα καθορισμένο χρονικό σημείο)



Περιγραφή	TEG	ROTEM	Clot Pro
Αξιολογεί το σχηματισμό θρόμβου σε κιτρικό, φυσικό ολικό αίμα προσθέτοντας μόνο CaCl ₂	Native	NATEM	
Αξιολογεί την ενδογενή οδό της πήξης	Kaolin	INTEM	IN-test
Ενεργοποίηση του σχηματισμού θρόμβου με θρομβοπλασίνη (ιστικός παράγοντας)		EXTEM	EX-test
Ενεργοποίηση του σχηματισμού θρόμβου μέσω του ιστικού παράγοντα και του συστήματος επαφής	RapidTEG		
Προσθήκη ηπαρίνης η οποία αποικοδομεί την ηπαρίνη.	HTEG	HEPTEM	HEP-test
Εξάλειψη της συνεισφοράς των αιμοπεταλίων στη δημιουργία και σταθεροποίηση του θρόμβου, και ανάδειξη της επάρκειας, ποσοτικής και ποιοτικής του ινωδογόνου.	FLEV-TEG	FIBTEM	FIB-test
Προσθήκη απροτινίνης, ενός αναστολέα της ινωδόλυσης.		APTEM	AP-tes

Κλινική Εφαρμογή των VCT στον Νεογενικό Πληθυσμό

What is new !!!



Thromboelastometry (ROTEM®) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests

E. Oswald¹, B. Stalzer¹, E. Heitz², M. Weiss², M. Schmugge³, A. Strasak⁴, P. Innerhofer¹ and T. Haas^{1*}

Στο νεογνά και βρέφη ηλικίας (0-3μηνών) παρά την παράταση των PT, aPTT

Με βάση τις παραμέτρους της ROTEM αναδείχθηκε μια επιταχυνόμενη επαγωγή της πήξης, ενώ η σταθερότητα του θρόμβου ήταν εντός του εύρους των ενηλίκων.

Rozeta Sokou, Leontini Foudoulaki-Paparizos, Theodore Lytras, Aikaterini Konstantinidi, Martha Theodoraki, Ioannis Lambadaridis, Antonis Gounaris, Serena Valsami, Marianna Politou, Argyri Gialeraki, Georgios K. Nikolopoulos, Nicoletta Iacovidou, Stefanos Bonovas and Argirios E. Tsantes.

Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates

EXTEM parameters in full-term (n = 198) and pre-term (n = 84) infants.

	CT	CFT	A10	A20	A30	Alpha	MCF	LI60
Full-term	41 (25.9–78)	70 (40–165.2)	58 (39.9–69)	65 (47–78.1)	65 (47.7–79.1)	77 (64.8–83)	66 (41–84.1)	97 (85–100)
Pre-term	44 (32–64.9)	64 (28.4–138.9)	57.5 (37–70.9)	62 (45.1–76.8)	63 (49–78.9)	79 (52.3–85.9)	64 (49.1–83.9)	95 (52.6–100)
p-Value	0.19	0.06	0.90	0.15	0.032	0.45	0.17	0.006

Από τη μελέτη αυτή δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών των παραμέτρων ROTEM μεταξύ πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών, παρά μόνο όσον αφορά στο LI60, εύρημα που θα μπορούσε να αποδοθεί στα χαμηλότερα επίπεδα των αναστολέων ινωδόλυσης που παρατηρούνται στα πρόωρα νεογνά.

Τι γίνεται με τα πάσχοντα νεογνά?





Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study

Rozeta Sokou , George Giallouros, Aikaterini Konstantinidi, Katerina Pantavou, Georgios Nikolopoulos, Stefanos Bonovas, Theodore Lytras, Elias Kyriakou, Ioannis Lambadaridis, Antonis Gounaris, Panagiota Douramani, Serena Valsami, Violetta Kapsimali, Nicoletta Iacovidou, Argirios E. Tsantes.

	A10	CT	A20	A30	CFT	Alpha	LI45	LI60	MCF
Suspected Sepsis (SS) N=56	60.5 (53.5-68.5)	45.5 (39-51)	65 (59-72)	66.5 (61.5-72)	57.5 (43-79)	81 (77-82)	97 (95-100)	95.5 (94-100)	69.5 (60-75)
Sepsis (S) N=35	49 (27-62.5)	51.5 (46-70.5)	56 (33-67)	55 (39.5-68.5)	110.5 (59-306)	78 (72-81)	98 (96-100)	97 (93-100)	58.5 (52-71)
Healthy Controls (C) N=274	58 (53-63)	41.5 (37-51)	64 (59-68)	65 (60-69)	69 (54-87)	78 (74-81)	98 (97-99)	97 (94-99)	66 (60-71)
<i>P-value</i>	All: <0.001 C vs S: <0.001 S vs SS: <0.001 SS vs C: 0.014	All: <0.001 C vs S: <0.001 S vs SS: <0.001 SS vs C: 0.193	All: <0.001 C vs S: <0.001 S vs SS: <0.001 SS vs C: 0.126	All: <0.001 C vs S: 0.001 S vs SS: <0.001 SS vs C: 0.094	All: <0.001 C vs S: <0.001 S vs SS: <0.001 SS vs C: 0.003	All: <0.001 C vs S: 0.887 S vs SS: 0.021 SS vs C: <0.001	All: 0.665	All: 0.777	All: 0.011 C vs S: 0.021 S vs SS: 0.009 SS vs C: 0.078
Sepsis without HD (S-)	51 (22)	47.5 (11.5)	58.5 (20)	58 (27)	82 (80)	79 (8.5)	97.5 (2.5)	98 (6.5)	66.5 (20)
<i>P-value</i>	All: 0.008 C vs S-: 0.067 S vs SS-: 0.015	All: 0.016 C vs S-: 0.064 S vs SS-: 0.047	All: 0.049 C vs S-: 0.064 S vs SS-: 0.028	All: 0.084 C vs S-: 0.176 S vs SS-: 0.085	All: 0.005 C vs S-: 0.219 S vs SS-: 0.030	All: <0.001 C vs S-: 0.267 S vs SS-: 0.244	All: 0.599	All: 0.662	All: 0.215
Sepsis with HD (S+)	27.5 (32)	67.5 (60.5)	39 (34.5)	55 (29)	254 (293)	76 (20)	97 (5)	94 (7)	55 (44.5)
<i>P-value</i>	All: <0.001 C vs S+: <0.001 S+ vs SS: <0.001 S+ vs S-: 0.020	All: <0.001 C vs S+: <0.001 S+ vs SS: <0.001 S+ vs S-: 0.021	All: <0.001 C vs S+: <0.001 S+ vs SS: <0.001 S+ vs S-: 0.047	All: <0.001 C vs S+: <0.001 S+ vs SS: <0.001 S+ vs S-: 0.229	All: <0.001 C vs S+: <0.001 S+ vs SS: <0.001 S+ vs S-: 0.007	All: <0.001 C vs S+: 0.2804 S+ vs SS: 0.009 S+ vs S-: 0.002	All: 0.669 S+ vs S-: 0.666	All: 0.694 S+ vs S-: 0.567	All: <0.001 C vs S+: <0.001 S+ vs SS: <0.001 S+ vs S-: 0.033

Στα σηπτικά νεογνά, οι μετρήσεις των παραμέτρων ROTEM (extem) αποκάλυψαν υποπηκτικό προφίλ το οποίο συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της νεογνικής σηψαιμίας

Τα νεογνά με υποψία σήψης ανέδειξαν θρομβωτική διάθεση σε σχέση με τα υγιή νεογνά



ROTEM diagnostic capacity for measuring fibrinolysis in neonatal sepsis

Maria Lampridou, Rozeta Sokou, Andreas G. Tsantes, Martha Theodoraki, Aikaterini Konstantinidi, Georgios Ioakeimidis, Stefanos Bonovas, Marianna Politou, Serena Valsami, Zoe Iliodromiti, Theodora Boutsikou, Nicoletta Iacovidou, Georgios Nikolopoulos, Argirios E. Tsantes.

Neonates with hyperfibrinolysis and hypofibrinolysis based on EXTEM and APTEM parameters.

Fibrinolysis	Control group (Group A, n = 110)	Sepsis group (Group B, n = 44)	Suspected sepsis group (Group C, n = 22)	Overall	A vs B; A vs C; B vs C
Hyperfibrinolysis ^a	14 (12.7)	8 (18.2)	5 (22.7)	0.41	$p = 0.38$; $p = 0.22$; $p = 0.66$
Hypofibrinolysis ^b	3 (2.7)	14 (31.8)	2 (9.1)	< 0.001	$p < 0.001$; $p = 0.15$; $p = 0.042$

^a Defined as EXTEM ML (maximum lysis index) > 15% and normal APTEM ML at 60 min after the start of clot formation.

^b Defined as EXTEM Lysis Index at 60 min (LI60) \geq 98%.

Τα σηπτικά νεογνά δεν παρουσίασαν σημεία υπερινωδόλυσης, αντίθετα μάλιστα, η καταστολή της ινωδόλυσης (“shutdown”) ήταν το συχνότερο εύρημα στον πληθυσμό αυτό. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα των παραμέτρων LI60 ή ML ήταν περιορισμένη σε ότι αφορά στη διάκριση σηπτικών νεογνών από υγιή νεογνά ή νεογνά με υποψία σηψαιμίας και στην ικανότητα πρόβλεψης της έκβασης της σήψης.

Thromboelastometry Variables in Neonates with Perinatal Hypoxia

Aikaterini Konstantinidi, Rozeta Sokou, Andreas G. Tsantes, Stavroula Parastatidou, Stefanos Bonovas, Evaggelia Kouskouni, Antonios K. Gounaris, Argyrios E. Tsantes, Nicoletta Iacovidou.

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

Τα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία αλλά και εκείνα με ήπια υποξία ή εμβρυϊκή δυσπραγία παρουσιάζουν διαταραχές της αιμόστασης και πιο συγκεκριμένα υποπηκτικότητα, σε σχέση με τα υγιή νεογνά



Thromboelastometry in Neonates with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study

Georgios N. Katsaras, Rozeta Sokou, Andreas G. Tsantes, Aikaterini Konstantinidi, Dimitra Gialamprinou, Daniele Piovani, Stefanos Bonovas, Anastasios G. Kriebardis, Georgios Mitsiakos, Styliani Kokoris and Argirios E. Tsantes

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

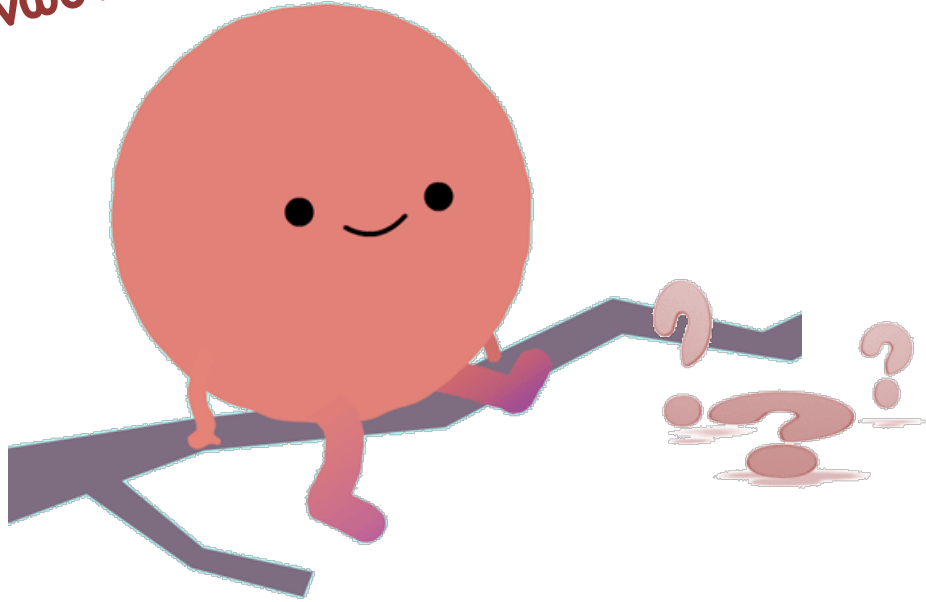
Μεταβολές στις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας παρατηρήθηκαν και σε νεογνά με ΣΑΔ, αναδεικνύοντας ένα υποπηκτικό προφίλ και υπερ-ινωδολυτική δυναμική σε σύγκριση με υγιή νεογνά

Hemostasis in neonatal ECMO

Valeria Cortesi 1 2, Genny Raffaeli 1 2, Giacomo S Amelio 1, Ilaria Amodeo 1, Silvia Gulden 1, Francesca Manzoni 1 2, Gaia Cervellini 1 2, Andrea Tomaselli 1 2, Marta Colombo 1 2, Gabriella Araimo 1, Andrea Artoni 3, Stefano Ghirardello 4, Fabio Mosca 1 2, Giacomo Cavallaro 1

- ❖ οι VCTs αντικατοπτρίζουν τη λειτουργική ακεραιότητα του ινωδογόνου αντικειμενικότερα από τη μέτρηση των επιπέδων του, έχουν τη δυνατότητα ταχείας ανίχνευσης της θρομβοπενίας και της υποϊνωδογοναιμίας
 - ❖ κατευθύνοντας με ακρίβεια τη κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς και την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις σε αυτούς τους ασθενείς
 - ❖ Επιπλέον παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο για την καθοδήγηση της έγχυσης ηπαρίνης
-

Διαγνωστικός και προγνωστικός ρόλος των VCT ?



Rotational Thromboelastometry in Neonates Admitted to a Neonatal Intensive Care Unit: A Large Cross-sectional Study

Rozeta Sokou, Andreas G. Tsantes, Aikaterini Konstantinidi, Georgios Ioakeimidis, Maria Lampridou, Stavroula Parastatidou, Martha Theodoraki, Daniele Piovani, Zoe Iliodromiti, Theodora Boutsikou, Nicoletta Iacovidou, Panagiota Douramani, Aristarchos Poulis, Styliani Kokoris, Anastasios G. Kriebardis, Stefanos Bonovas, Argirios E. Tsantes

423 critical ill neonates (deceased 35)

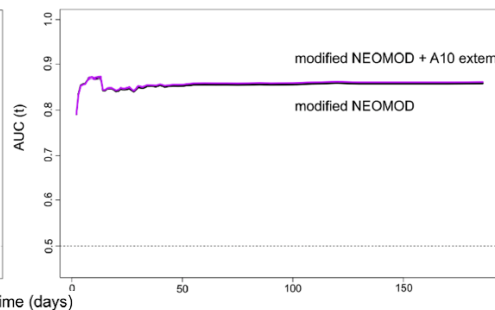
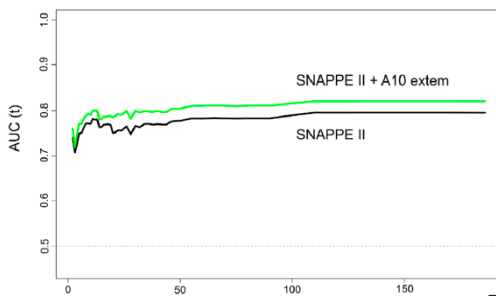
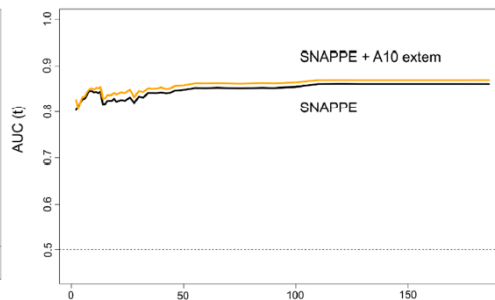
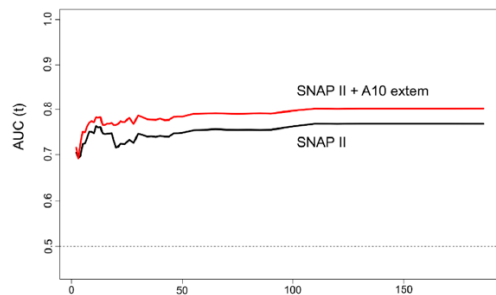
	AUC (95% CI)	Optimal cut-off	Sensitivity	Specificity	PLR	NLR
A10	0.761 (0.667–0.856)	≤37	81.1%	65.7%	2.36	0.28
CT	0.781 (0.697–0.864)	≥63	71.4%	76.2%	3.00	0.37
CFT	0.609 (0.480–0.739)	≥115	60.6%	70.1%	2.02	0.56
MCF	0.730 (0.633–0.826)	<38	89.4%	48.5%	1.73	0.21
LI60	0.638 (0.518–0.758)	≥99	50.0%	80.0%	2.50	0.62
SNAPPE	0.894 (0.843–0.945)	≥7	91.4%	72.9%	3,37	0.11
Modified NEOMOD	0.868 (0.767–0.921)	≥6	74.2%	86.0%	5.33	0.29

Το υποπηκτικό προφίλ και το “shutdown” της ινωδόλυσης, όπως αυτά εκφράζονται στη δοκιμασία EXTEM, κατά την έναρξη της νόσου, αποδείχθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου ενδονοσοκομειακής νεογνικής θνητότητας.



Comparative Performance of Four Established Neonatal Disease Scoring Systems in Predicting In-Hospital Mortality and the Potential Role of Thromboelastometry

Rozeta Sokou, Maroula Tritzali, Daniele Piovani, Aikaterini Konstantinidi, Andreas G. Tsantes, Georgios Ioakeimidis, Maria Lampridou, Stavroula Parastatidou, Nicoletta Iacovidou, Styliani Kokoris, Georgios K. Nikolopoulos, Petros Kopterides, Stefanos Bonovas and Argirios E. Tsantes



473 critical ill neonates

Η ενσωμάτωση των παραμέτρων της ROTEM (EXTEM A10) στα ήδη καθιερωμένα συστήματα βαθμολόγησης της σοβαρότητας της νόσου των πασχόντων νεογνών μπορεί να βελτιώσει την προγνωστική τους αξία και κυρίως αυτών που δεν συμπεριλαμβάνουν παραμέτρους πήξης.

Development and validation of a sepsis diagnostic scoring model for neonates with suspected sepsis

Rozeta Sokou 1, Georgios Ioakeimidis 1, Daniele Piovani 2 3, Stavroula Parastatidou 1, Aikaterini Konstantinidi 1, Andreas G Tsantes 4, Maria Lampridou 1, Dimitra Houhoula 4, Nicoletta Iacovidou 5, Styliani Kokoris 4, Aristeidis G Vaiopoulos 4, Argyri Gialeraki 4, Petros Kopterides 6, Stefanos Bonovas 2 3, Argirios E Tsantes 4

Δημιουργήσαμε ένα διαγνωστικό μοντέλο για τη νεογνική σήψη, με εφαρμογή σε νεογνά με υποψία σήψης.

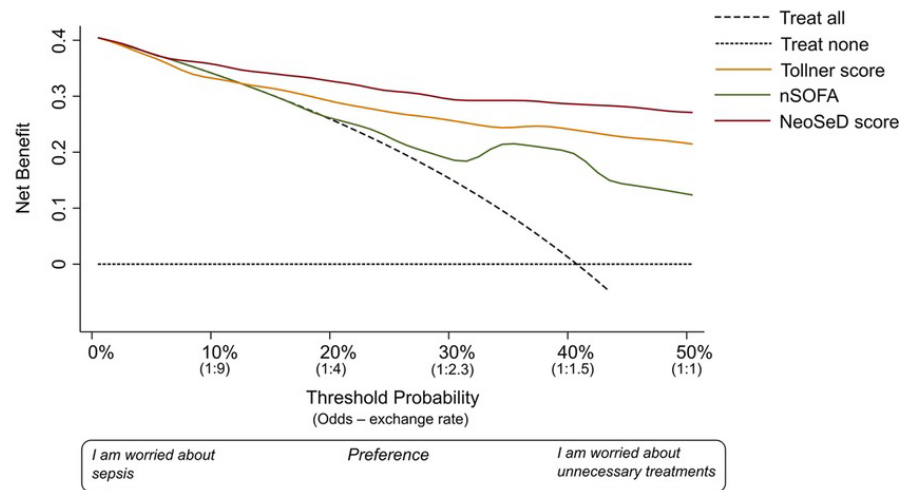
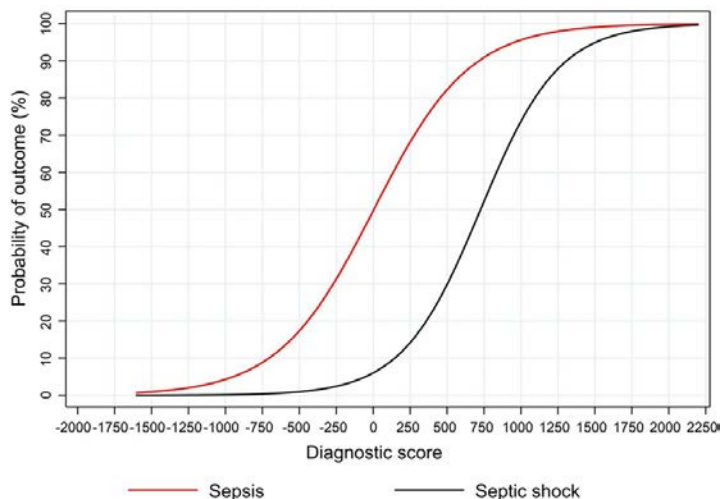
Χαρακτηριστικά νεογνών	Βαθμοί
Εύρος θρόμβου στα 10' (mm) Για κάθε μονάδα	-10
Σημαντική μεταβολή στο χρώμα δέρματος	+934
Ηπατομεγαλία	+476
Απουσία αριστερής στροφής τύπου ουδετερόφιλων	-383
Ηλικία κύησης (εβδομάδες) Για κάθε μονάδα	-61
CRP (mg/L, log ₁₀) Για κάθε μονάδα	+382
* Κάθε νεογνό ξεκινά με 1972 πόντους	

Η παράμετρος ROTEM EXTEM A10 αποτέλεσε έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες, που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο NeoSeD (Neonatal Sepsis Diagnostic)

Το NeoSeD επέδειξε εξαιρετική διακριτική ικανότητα για τη σήψη και το σηπτικό σοκ, με AUC: 0,918 (95% CI, 0,884–0,952) και 0,974 (95% CI, 0,958–0,989), με στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των Töllner και nSOFA scores.

Development and validation of a sepsis diagnostic scoring model for neonates with suspected sepsis

Rozeta Sokou 1, Georgios Ioakeimidis 1, Daniele Piovani 2 3, Stavroula Parastatidou 1, Aikaterini Konstantinidi 1, Andreas G Tsantes 4, Maria Lampridou 1, Dimitra Houhoula 4, Nicoletta Iacovidou 5, Styliani Kokoris 4, Aristeidis G Vaiopoulos 4, Argyri Gialeraki 4, Petros Kopterides 6, Stefanos Bonovas 2 3, Argirios E Tsantes 4



Η ανάλυση της καμπύλης λήψης αποφάσεων έδειξε ότι ανεξάρτητα από το όριο που επιλέχθηκε για τη διάγνωση της σήψης, η βαθμολογία NeoSeD παρείχε το υψηλότερο συνολικό καθαρό όφελος μεταξύ όλων των στρατηγικών που αξιολογήθηκαν.



The role of ROTEM variables based on clot elasticity and platelet component in predicting bleeding risk in thrombocytopenic critically ill neonates

Stavroula Parastatidou, Rozeta Sokou, Andreas G Tsantes, Aikaterini Konstantinidi, Maria Lampridou, Georgios Ioakeimidis, Polytimi Panagiotounakou, Elias Kyriakou, Styliani Kokoris, Argyri Gialeraki, Panagiota Douramani, Nicoletta Iacovidou, Daniele Piovani, Stefanos Bonovas, Georgios Nikolopoulos, Argirios E Tsantes

Οι παράμετροι ROTEM EXTEM A5 και EXTEM A10 αποδείχτηκαν ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες εκδήλωσης αιμορραγίας σε θρομβοπενικά, βαρέως πάσχοντα νεογνά

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης ισχυροποιούν την ικανότητα της ROTEM στην αποτύπωση του δυναμικού των αιμοπεταλίων

Parameter	AUC (95% CI)	Optimal cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
EXTEM A10	0.853 (0.780-0.926)	≤37	90.9	76.3	93.7	63.0
EXTEM A5	0.850 (0.775-0.925)	≤28	90.9	76.6	90.1	62.0
FIBTEM A5	0.669 (0.563-0.774)	≤15	78.1	60.0	79.1	44.0
FIBTEM A10	0.658 (0.550-0.766)	≤16	77.4	56.7	80.0	40.0
FIBTEM MCF	0.600 (0.493-0.707)	≤19	75.7	53.3	78.0	39.3
PLEM MCE	0.751 (0.645-0.857)	≤73	76.6	78.4	86.4	49.0
PLTEM MCF	0.711 (0.609-0.814)	≤26	78.7	62.6	85.7	46.2
PLTs count (×10 ³ /ml)	0.783 (0.693-0.872)	≤59	90.9	67.5	90.0	54.0

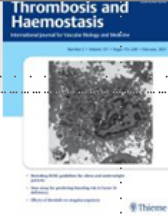
A Risk Score for Predicting the Incidence of Hemorrhage in Critically Ill Neonates: Development and Validation Study

Rozeta Sokou, Daniele Piovani, Aikaterini Konstantinidi, Andreas G. Tsantes, Stavroula Parastatidou, Maria Lampridou, Georgios Ioakeimidis, Antonis Gounaris, Nicoletta Iacovidou, Anastasios G. Kriebardis, Marianna Politou, Petros Kopterides, Stefanos Bonovas, Argirios E. Tsantes

Η ανάπτυξη ενός μοντέλου πρόβλεψης του κινδύνου αιμορραγίας σε πάσχοντα νεογνά, με τη χρήση της θρομβοελασματομετρίας (ROTEM) σε συνδυασμό με άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Πληθυσμός μελέτης: 332 διαδοχικά επιλεγμένα, πάσχοντα νεογνά

- Η αιμορραγία εντός 24ώρου από την ανάλυση ROTEM αποτέλεσε την μεταβλητή έκβασης
- Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, οι βιοχημικές και αιματολογικές τους παράμετροι καθώς και οι μεταβλητές της ROTEM ήταν οι υποψήφιοι προγνωστικοί παράγοντες της αιμορραγίας.
- Η καταγραφή και αξιολόγηση των αιμορραγικών συμβαμάτων έγινε βάσει του NeoBAT score.



A Risk Score for Predicting the Incidence of Hemorrhage in Critically Ill Neonates: Development and Validation Study

Rozeta Sokou, Daniele Piovani, Aikaterini Konstantinidi, Andreas G. Tsantes, Stavroula Parastatidou, Maria Lampridou, Georgios Ioakeimidis, Antonis Gounaris, Nicoletta Iacovidou, Anastasios G. Kriebardis, Marianna Politou, Petros Kopterides, Stefanos Bonovas, Argirios E. Tsantes

- Οι μεταβλητές EXTEM A10 και LI60, ο αριθμός αιμοπεταλίων και τα επίπεδα κρεατινίνης ορού αναγνωρίστηκαν ως οι πιο ισχυροί δείκτες πρόβλεψης αιμορραγίας και συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο, το οποίο ονομάστηκε NeoBRis (Neonatal Bleeding Risk).
- Η απόδοση του μοντέλου ήταν άριστη, AUC 0.908 (95% CI:0.870–0.946), ενώ η εσωτερική εγκυρότητά του είχε AUC 0.907 (95% CI:0.868–0.947).

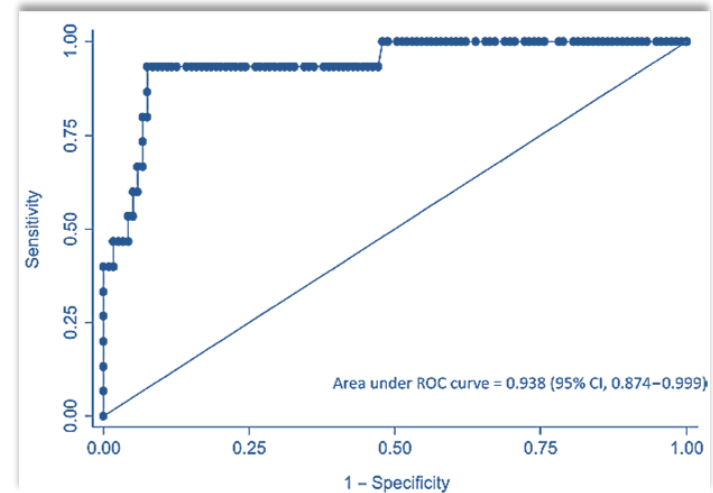
Variable	Score value
EXTEM A10	-10.3 x A10 = a
EXTEM LI60	+6.4 x LI60 = b
Creatinine (mg/dL)	c
<1.5	0
≥1.5	250
PLT counts (κ/μL)	d
>150 × 10 ³	0
50–150 × 10 ³	90
<50 × 10 ³	300
NeoBRis = a+b+c+d	

Prospective Temporal Validation of the Neonatal Bleeding Risk (NeoBRis) Index

Rozeta Sokou, Daniele Piovani, Aikaterini Konstantinidi, Andreas G. Tsantes, Stavroula Parastatidou, Maria Lampridou, Georgios Ioakeimidis, Nicoletta Iacovidou, Stefanos Bonovas, Argirios E. Tsantes

Με σκοπό την περαιτέρω αξιολόγηση της εγκυρότητας του NeoBRis στη πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας σε βαρέως πάσχοντα νεογνά, προχωρήσαμε στη χρονική επικύρωση (temporal validation) του μοντέλου.

Η χρονική επικύρωση του μοντέλου ανέδειξε άριστη απόδοση με AUC 0.938 (95% CI: 0.874–0.999) (εικόνα 5). Το Brier score για το μοντέλο μας ήταν κοντά στο μηδέν (0,0582), υποδηλώνοντας τη βέλτιστη απόδοση.



Fresh Frozen Plasma Administration in the NICU: Evidence-based Guidelines



Mario Motta^{1,*} and Brunetta Guaragni¹

Current Pediatric Reviews 2023

ROTEM parameters, platelet counts, and creatinine levels were identified as the most robust predictors of hemorrhage and were included in a Neonatal Bleeding Risk (NeoBRis) index. This multivariable prediction model showed excellent performance, suggesting that, after its external validation, it will help clinicians detect the 24-hour bleeding risk and will support timely individualized transfusions.

• Το NeoBRis έχει εξαιρετική απόδοση και φαίνεται πολλά υποσχόμενο

• Μετά την εξωτερική του επικύρωση θα δώσει τη δυνατότητα στους νεογνολόγους

• να ποσοτικοποιήσουν τον άμεσο (εντός 24ώρου) κίνδυνο αιμορραγίας στα νεογνά
• να καθορίσουν έγκαιρα εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές

Ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (VCT)

Φαίνεται ότι σε αυτή την ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα όπου ο εργαστηριακός έλεγχος είναι ούτως ή άλλως δυσχερής και δυσανάγνωστος, η θρομβοελαστογραφία έχει αρχίσει να βρίσκει τη θέση της στη διαγνωστική φαρέτρα των νεογνολόγων.

Επιπλέον, η προκαταρκτική εμπειρία από μελέτες στις οποίες η νεογνική αιμόσταση αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις ιξωδοελαστικές μεθόδους, υποδηλώνει ότι αυτές οι μέθοδοι έχουν πιθανά πλεονεκτήματα έναντι των τυπικών δοκιμών πήξης, και πιθανόν με τη χρήση τους ως οδηγού μεταγγίσεων παραγώγων αίματος, μπορέσει να επιτευχθεί σημαντική μείωση των μεταγγίσεων.

Τα τελευταία χρόνια, οι γνώσεις μας σχετικά με τη νεογνική αιμόσταση έχουν σημαντικά διευρυνθεί. Ωστόσο στο πεδίο αυτό, ακόμη και σήμερα, υπάρχουν αρκετά θολά σημεία. Η ερμηνεία των δοκιμασιών πήξης στα νεογνά αποτελεί μια πρόκληση.

Η διαφορική διάγνωση των διαταραχών της αιμόστασης στα νεογνά είναι ευρεία για αυτό η πλήρης κατανόηση του σταδίου ανάπτυξης των παραγόντων κινδύνου και της υποκείμενης παθοφυσιολογίας είναι απαραίτητη για την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση.

Υπάρχει ανάγκη για πιο ευαίσθητες δοκιμασίες πήξης και νέα εργαλεία διάγνωσης και παρακολούθησης της μεταγγισιοθεραπείας στο νεογνικό πληθυσμό

**“If you can't explain it simply,
you don't understand
it well enough”**

Albert Einstein

Ευχαριστώ πολύ!