



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

LEK. EWELINA KOLAŃSKA-DAMS

**WYKORZYSTANIE TROMBOELASTOMETRII
DO OCENY UKŁADU HEMOSTAZY
U NOWORODKÓW**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

PROMOTOR: PROF. DR HAB. N. MED. EWA ŻEKANOWSKA

Bydgoszcz 2023

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE	4
I. WSTĘP	6
1. Hemostaza	6
1.1 Płytki krwi – budowa i funkcje.....	6
1.2 Rola płytek krwi w hemostazie	8
1.3 Układ krzepnięcia krwi i fibrynolizy.....	9
1.3.1 Komórkowy model procesu krzepnięcia krwi.....	9
1.3.2 Rola fibrynogenu	11
1.3.3 Osoczowe czynniki krzepnięcia	11
1.3.4 Fibrynoliza.....	13
2. Zmiany hemostazy w przebiegu ciąży	15
2.1 Wpływ łożyska i jego dysfunkcji na hemostazę noworodka.....	16
3. Odrębności hemostazy u noworodka.....	17
3.1 Zaburzenia hemostazy u wcześniaków	20
4. Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń hemostazy.....	21
5. Tromboelastometria.....	21
5.1 Wprowadzenie.....	21
5.2. Technika wykonania pomiaru	25
5.3 Tromboelastometria zastosowanie	33
II. CEL PRACY.....	34
III. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ	35
1. Charakterystyka grupy badanej	35
2. Materiał badawczy	36
3. Metodyka badań	36
3.1 Metodyka badania tromboelastometrycznego	36
3.1.1 Oznaczanie parametrów testu EXTEM	37
3.1.2 Oznaczanie parametrów testu INTEM	38
3.1.3 Oznaczanie parametrów testu FIBTEM	39
4. Metody statystyczne	40

IV. WYNIKI.....	41
1.1 Charakterystyka grupy badanej pod względem cech antropometrycznych i klinicznych	41
1.2 Analiza wpływu wybranych cech klinicznych i antropometrycznych na badane parametry ..	43
1.3 Analiza korelacji parametrów tromboelastometrycznych z wartościami wybranych parametrów laboratoryjnych.....	86
1.4 Równania regresji.....	90
V. DYSKUSJA	112
VI. WNIOSKI.....	124
VII. PIŚMIENNICTWO	125
VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	139
IX. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	142
X. SPIS RYCIN I TABEL.....	145
XI. ZAŁĄCZNIKI.....	150

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE

ACT (*Activated Clotting Time*) - Czas krzepnięcia po aktywacji

ADP (*Adenosine Diphosphate*) – Adenozynodifosforan

APCR (*Activated Protein C Resistance*) – oporność na aktywowane białko C

APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*) - Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

AT (*Antithrombin*) - Antytrombina

ATP (*Adenosine Triphosphate*) – Adenozynotrifosforan

α (*α -Angle*) - Kąt alfa

A(x) (*Amplitude (Firmness) at time X*) - Amplituda (spójność) w czasie X

BT (*Bleeding Time*) - Czas krwawienia pełnej krwi

CD26P (*P-Selectin*) - Selektyna płytkowa

CFR (*Clot Formation Rate*) - Szybkość tworzenia skrzepu

CFT (*Clot Formation Time*) - Czas tworzenia skrzepu

CT (*Coagulation Time*) - Czas krzepnięcia

EGF (*Epidermal Growth Factor*) - Naskórkowy czynnik wzrostu

EXTEM (*Thromboelastometry Test for the EXtrinsic Haemostasis System*) - Podstawowy test tromboelastometrii oceniający sprawność szlaku zewnątrzpochodnego w procesie krzepnięcia

FGF (*Fibroblast Growth Factor*) - Czynnik wzrostu fibroblastów

FIBTEM (*Thromboelastometry Test to Determine the Function of FIBrinogen*) – Podstawowy test tromboelastometrii pozwalający na monitorowanie zaburzeń związanych z hipofibrynogenią lub zaburzeniami polimeryzacji fibryny

GDP (*Guanosine Diphosphate*) - Guanozynodifosforan

HMWK (*High-Molecular Weight Kininogen*) - Wielkocząsteczkowy kininogen

hsCRP (*High-sensitivity CRP*) - Stężenie białka CRP oznaczane metodą wysokoczułą

INR (*International Normalized Ratio*) - Międzynarodowy współczynnik znormalizowany

INTEM (*Thromboelastometry Test for the INtrinsic Haemostasis System*) - Podstawowy test tromboelastometrii oceniający sprawność szlaku wewnątrzpochoдного w procesie krzepnięcia

MCF (*Maximum Clot Firmness*) - Maksymalna spójność skrzepu

ML (*Maximum Lysis*) - Maksymalna liza

MPV (*Mean Platelet Volume*) - Średnia objętość płytki krwi

PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor 1*) - Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

PAI-2 (*Plasminogen Activator Inhibitor 2*) - Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 2

PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) - Płytkopochodny czynnik wzrostu

PF4 (*Platelet Factor 4*) - Czynniki płytkowy 4

PK (*Prekallikrein*) - Prekalikreina

PLT (*Platelet Count*) - Liczba płytek krwi

PMN (*Polymorphonuclear Leukocytes*) - Leukocyty wielojądrowe

POC (*Point of Care*) - Badania przyłóżkowe typu Point of Care

PSGL-1 (*P-Selectin Glycoprotein Ligand-1*) - Glikoproteinowy ligand 1 selektyny P

PT (*Prothrombin Time*) - Czas protrombinowy

SMC (*Smooth Muscle Cells*) - Komórki mięśni gładkich

TAFI (*Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*) - Inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną

TF (*Tissue Factor*) - Czynniki tkankowy

TGF-beta (*Transforming Growth Factor*) - Transformujący czynnik wzrostu-beta

TT (*Thrombin Time*) - Czas trombinowy

t-PA (*Tissue Plasminogen Activator*) - Tkankowy aktywator plazminogenu

u-PA (*Urokinase Plasminogen Activator*) - Urokinazowy aktywator plazminogenu

VEGR (*Vascular Endothelial Growth Factor*) - Czynniki wzrostu śródbłona naczyń

vWF (*von Willebrand Factor*) - Czynniki von Willebranda

I. WSTĘP

1. Hemostaza

1.1 Płytki krwi – budowa i funkcje

Płytki krwi (trombocyty) stanowią trzecią frakcję komórek krwi obwodowej, obok erytrocytów oraz leukocytów. Odkryte przez włoskiego lekarza i patologa Giulio Bizzozero w 1881 roku są najmniejszymi, bezjądrowymi komórkami, które powstają przez fragmentację cytoplazmy megakariocytów szpiku kostnego. Z jednego dojrzałego megakariocyta powstaje około 200 płytek krwi o średnicy 2-4 μm oraz objętości 6-8 μm^3 . Dziennie w organizmie człowieka powstaje około 10^{11} płytek krwi, co daje prawidłową liczbę płytek w krwi obwodowej na poziomie $150\text{-}350 \times 10^9/\text{l}$. Średni czas przeżycia płytki krwi wynosi 8-10 dni [1-5]. Zrąb błony komórkowej płytki krwi zbudowany jest z podwójnej warstwy fosfolipidów. Warstwa zewnętrzna, pokryta ujemnie naładowanym glikokaliksem utworzonym z glikoprotein, składa się głównie z obojętnych lipidów cholinowych, jak fosfatydylocholina oraz sfingomielina. Warstwa wewnętrzna natomiast zawiera głównie aminofosfolipidy o ujemnym ładunku (fosfatydyloseryna) oraz fosfolipidy obojętne (fosfatydyloetanolamina). Pod błoną komórkową znajduje się cytoszkielet płytkowy, utworzony przez system kanalików okrążających. W cytosolu znajdują się liczne ziarnistości oraz podstawowe organelle komórkowe, w tym mitochondria, wykazujące metabolizm oraz lizosomy i peroksysomy, których zadaniem jest synteza i magazynowanie swoistych enzymów. Wśród ziarnistości najliczniejsze, stanowiące prawie 10% objętości komórki, są alfa-granule o wielkości 200-500 nm, ich liczba sięga 50-80. Zawierają białka adhezyjne, białka o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, cytokiny, chemokiny, modulatory wzrostu, czynniki krzepnięcia. Ziarnistości gęste stanowią prawie 1% objętości komórki, zawierają nukleotydy, aminy oraz dwuwartościowe kationy [6, 7].

W tabeli 1. zestawiono związki wytwarzane i uwalniane z ziarnistości płytek krwi oraz ich znaczenie biologiczne [opracowanie na podstawie 8-12].

Tabela 1 Zestawienie związków wytwarzanych i uwalnianych z ziarnistości płytek krwi [8-12]

	Uwalniany związek	Rola w procesie hemostazy
Ziarnistości alfa	Selektyna P	Koordinacja procesu hemostazy i reakcji zapalnej
	Fibrynogen (I czynnik krzepnięcia) Fibronektyna Czynnik von Willebranda (<i>von Willebrand factor</i> , vWF) Witronektyna Trombospondyna	Białka adhezyjne
	Płytkopochodny czynnik wzrostu (<i>Platelet-derived growth factor</i> , PDGF) Transformujący czynnik wzrostu-beta (<i>Transforming growth factor</i> , TGF-beta) Czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (<i>Vascular endothelial growth factor</i> , VEGR) Naskórkowy czynnik wzrostu (<i>Epidermal growth factor</i> , EGF) Czynnik wzrostu fibroblastów (<i>Fibroblast growth factor</i> , FGR)	Mitogeny, modulatory wzrostu
	Fibrynogen Czynnik V Czynnik VII Czynnik XI Czynnik XII Białko S Plazminogen Czynnik płytkowy 4 (<i>Platelet factor 4</i> , PF4)	Czynniki krzepnięcia
	Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i> , PAI-1) Wielkocząsteczkowy kininogen (<i>High-Molecular Weight Kininogen</i> , HMWK)	Kontrola fibrynolizy
	Alfa2-makroglobulina Alfa2-antytrypsyna Alfa2-antyplazmina Inhibitor C1	Inhibitory proteaz
	Adenozynodifosforan (<i>Adenosine diphosphate</i> , ADP) Adenozynotrifosforan (<i>Adenosine triphosphate</i> , ATP) Guanozynodifosforan (<i>Guanosine diphosphate</i> , GDP) Katecholaminy (adrenalina i noradrenalina) Jony wapnia i magnezu Pirofosforan Histamina Serotonina	Procesy adhezji i agregacji

Wymieniona w powyższej tabeli selektyna P (selektyna płytkowa, *P-selectin*, CD62P) jest jednym z najważniejszych, powierzchniowych receptorów płytek krwi. Po aktywacji płytki, w ciągu niecałej minuty selektyna P uwalniana jest z ziarnistości-alfa oraz transportowana na powierzchnię komórki, gdzie występuje w liczbie około 10 000 cząsteczek. Najważniejszymi ligandami dla CD62P są glikoproteinowy ligand 1 selektyny P (*P-selectin glycoprotein ligand-1*, PSGL-1, CD-15, występujący na powierzchni wielu komórek immunokompetentnych (m.in. monocytach, neutrofilach, limfocytach Th1, płytkach krwi) oraz glikoproteina GPIIb/IX/V [7, 10]. Selektyna P uczestniczy również w interakcjach z komórkami immunokompetentnymi. Na powierzchni leukocytów (monocytów, neutrofilów, limfocytów) dochodzi do ekspresji liganda PSGL-1 w razie zaistnienia, np. infekcji. Interakcje z leukocytami wielojądrzastymi (*Polymorphonuclear leukocytes*, PMN) oraz monocytami mogą zachodzić także z udziałem fibrynogenu, który jest przyłączany przez obecny na powierzchni płytki krwi receptor integrynowy GPIIb/IIIa oraz przez obecny na powierzchni leukocytów receptor CD11b/CD18. Płytki krwi pełnią istotną rolę w procesie „toczenia się” leukocytów po powierzchni komórek śródbłonna. Ma to istotne znaczenie w procesie aktywacji krzepnięcia. Rolling leukocytów odgrywa również kluczową rolę w reakcji zapalnej oraz procesie gojenia ran [13, 14].

1.2 Rola płytek krwi w hemostazie

Hemostaza płytkowa składa się z kilku, następujących po sobie faz, takich jak adhezja, agregacja i reakcja uwalniania. Celem hemostazy płytkowej jest wytworzenie czopu pierwotnego. Glikoproteiny występujące na powierzchni płytek krwi umożliwiają ich przyleganie do śródbłonna naczynia i tworzenie wspomnianego czopu pierwotnego [15]. Wśród receptorów płytkowych kolagenowych można wymienić kompleks GPIIb/V/IX, GPIa/IIa, GPVI – pierwszy z wymienionych odgrywa kluczową rolę w początkowej fazie adhezji płytek - bezpośrednia interakcja z czynnikiem von Willebranda oraz pośrednia z kolagenem, który jest eksponowany na macierzy zewnątrzkomórkowej po przerwaniu ciągłości naczynia. Adhezja płytek krwi powoduje ich aktywację – w tym procesie, w którym dochodzi do zmiany kształtu płytki krwi, istotną rolę odgrywają receptory trombiny, takie jak receptor PAR1, receptor difosforanu adenozyliny ADP, receptor P2Y12, receptor P2Y1, receptor tromboksanu oraz receptory alfa-adrenergiczne [15, 16]. Po aktywacji trombocyty wydzielają ponad 300 substancji z wewnątrzkomórkowych ziarnistości. Zdolność wiązania fibrynogenu płytka krwi uzyskuje dopiero po zmianach konformacji receptora płytkowego dla fibrynogenu GP IIb/IIIa. Płytki krwi uczestniczą również w hemostazie wtórnej poprzez

udostępnianie fosfolipidów, na powierzchni których następuje aktywacja osoczowych czynników krzepnięcia.

Poza udziałem trombocytów w hemostazie płytki krwi są również rezerwuarem czynników wzrostowych i czynników angiogennych oraz biorą udział w reakcji zapalnej i mechanizmach obronnych gospodarza, między innymi poprzez uwalnianie trombocydyn o działaniu mikrobójczym [7, 17-21].

1.3 Układ krzepnięcia krwi i fibrynolizy

1.3.1 Komórkowy model procesu krzepnięcia krwi

Dougald M. Monroe i Maureane Hoffman wraz ze współpracownikami w latach pięćdziesiątych ubiegłego stulecia wysunęli obecnie obowiązującą hipotezę komórkowego modelu krzepnięcia krwi [22-25]. Koncepcja ta zakłada, iż proces hemostazy rozpoczyna się w miejscu uszkodzenia naczynia, gdzie doszło do odsłonięcia warstwy podścieliskowej, natomiast w dalszym etapie proces hemostazy wtórnej przebiega już na powierzchni zaktywowanych płytek krwi, gromadzących się w miejscu uszkodzenia. W komórkowym modelu krzepnięcia krwi wyróżniono fazy: inicjacji, wzmocnienia i rozprzestrzeniania. Pierwszą z wymienionych faz zapoczątkowuje aktywacja czynnika VII przez czynnik tkankowy (*Tissue factor*, TF), znajdujący się na powierzchni fibroblastów warstwy podścieliskowej lub innych komórek. Głównym zadaniem powstającego kompleksu enzymatycznego TF/VIIa (zwanego kompleksem tenazy) jest konwersja czynnika X w czynnik Xa i czynnika IX w czynnik IXa. Czynnik Xa tworzy kompleks ze swoim kofaktorem – czynnikiem Va, a następnie powoduje zamianę protrombiny w trombinę. W procesie tym biorą udział jony wapnia i fosfolipidy błonowe udostępnione przez płytki krwi. Na tym etapie powstaje tzw. zapłonowa ilość trombiny. Faza wzmocnienia i rozprzestrzeniania, zwana również fazą propagacji, rozpoczyna się od aktywacji płytek krwi i czynników krzepnięcia V, VIII i XI. Na powierzchni aktywowanych płytek tworzy się kompleks złożony z czynników VIII, IX i X, zwany tenazą wewnątrzpochodną. W kompleksie tym czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa. Następnie w reakcji zależnej od jonów wapnia i fosfolipidów błonowych dochodzi do aktywacji czynnika X przez czynniki IXa i VIIIa. W kolejnej reakcji czynnik Xa tworzy na powierzchni płytkowych fosfolipidów wraz z czynnikiem Va i protrombiną tzw. kompleks protrombinazy. Kompleks ten generuje znaczne ilości trombiny (tzw. wybuchowa ilość), co w efekcie powoduje konwersję fibrynogenu w usieciowaną fibrynę.

1.3.2 Rola fibrynogenu

Fibrynogen, obok płytek krwi, to jeden z najważniejszych czynników biorących udział w hemostazie. Fibrynogen został odkryty w 1666 roku przez Marcello Malpighi. W roku 1788 Antoine Fourcroy nazwał go "fibryną", w 1838 Jacob Berzelius wprowadził termin "białka", natomiast nazwa „fibrynogen” została zaproponowana przez Rudolfa Virchowa dopiero w roku 1847. 25 lat później, w roku 1872, Alexander Schmidt opisał konwersję fibrynogenu do fibryny jako proces enzymatyczny, a w roku 1879 Olof Hammersten oczyścił i uzyskał fibrynogen. Fibrynogen jest zaliczany do białek ostrej fazy. To heksameryczny homodimer o dużej masie cząsteczkowej 340 kDa i długości 45 nm. Składa się z trzech łańcuchów polipeptydowych połączonych przy pomocy 29 wiązań dwusiarczkowych, każdy łańcuch posiada dwie podjednostki $(A\alpha/B\beta/\gamma)_2$ [26-28]. Gen kodujący fibrynogen zlokalizowany jest na ramieniu długim chromosomu 4. Jego synteza jest regulowana na poziomie transkrypcyjnym i translacyjnym, podlegając zarówno konstytutywnemu wydzielaniu z wątroby (stała szybkość syntezy na poziomie 1,7-5 g dziennie), jak i indukowalnej regulacji w odpowiedzi na zapalenie. Obecnie za prawidłowe stężenie fibrynogenu uznaje się stężenie między 2 a 4 g/L (niektóre źródła podają wartości 1,5-3,5 g/L. Fibrynogen wiąże się z aktywowaną integryną $\alpha IIb\beta 3$ występującą na powierzchni płytek krwi, tworząc mostki odpowiedzialne za agregację płytek krwi. Interakcje między fibrynogenem i/lub fibryną a białkami osocza i receptorami na płytkach krwi, leukocytach, komórkach śródbłona i innych komórkach, umożliwiają złożone funkcje zarówno w procesach fizjologicznych, takich jak udział w hemostazie, czy w ciąży, jak i patologicznych, takich jak np. zakrzepica, zapalenie, nowotwory. Również zaburzenia ilościowo-jakościowe fibrynogenu zwiększają ryzyko krwawienia, zakrzepicy i infekcji [26, 29, 30].

1.3.3 Osoczowe czynniki krzepnięcia

Aktywacja osoczowych czynników krzepnięcia na powierzchni komórek z udziałem fosfolipidów błonowych zapoczątkowuje hemostazę wtórną. Osoczowe czynniki krzepnięcia można podzielić na trzy grupy - czynniki, które są zależne od witaminy K, czynniki aktywowane przez trombinę oraz czynniki kontaktu. Do pierwszej z wymienionych grup należą proteazy serynowe, wytwarzane przez wątrobę w postaci proenzymów, czyli czynniki II, VII, IX, X. Do ich syntezy niezbędna jest witamina K, która będąc kofaktorem, poprzez posttranslacyjną karboksylację kwasu glutaminowego w kwas γ -karbosyglutaminowy w białkach prekursorowych, odpowiada za zdolność wiązania jonów wapnia. Kolejną grupę stanowią czynniki osoczowe aktywowane przez trombinę.

Należą do nich białka o dużej masie cząsteczkowej, czyli czynnik I, V, VIII, XIII. Trzecia grupa to czynniki kontaktu, takie jak czynnik XI, XII, prekalikreina oraz wysokocząsteczkowy kininogen. Charakterystykę osoczowych czynników krzepnięcia przedstawiono w tabeli 2 [opracowanie na podstawie 8, 25].

Tabela 2 Charakterystyka wybranych osoczowych czynników układu krzepnięcia [8, 25]

Międzynarodowa nomenklatura	Nazwa czynnika	Miejsce syntezy	Masa cząsteczkowa (kD)	Stężenie w osoczu (µg/ml)	Rola w procesie krzepnięcia krwi
Czynnik I	Fibrynogen	Wątroba	340	2000-4000	Prekursor fibryny/białko strukturalne
Czynnik II	Protrombina	Wątroba (+ wit. K)	70	100-150	Proenzym
Czynnik III	Czynnik tkankowy (TF)/ Tromboplastyna tkankowa	Komórki śródbłonna Monocyty			Kofaktor
Czynnik IV	Jony wapnia				
Czynnik V	Proaceleryna	Wątroba (+ wit. K)	330	5-10	Proenzym
Czynnik VII	Prokonwertyna		48	0,5	
Czynnik VIII		Wątroba	200	0,2	Kofaktor
Czynnik von Willebranda		Komórki śródbłonna i megakariocyty	800-140000	10	
Czynnik IX	Czynnik Christmasy	Wątroba (+ wit. K)	57	4	Proenzym
Czynnik X	Czynnik Stuarta		58	10	
Czynnik XI	Czynnik Rosentala	Wątroba	158	6	
Czynnik XII	Czynnik Hagemana		80	30	
Czynnik XIII	Czynnik stabilizujący fibrynę		32		
Prekalikreina (PK)	Czynnik Fletchera		85	40	
HMWK	Czynnik Fitzgeralda		120	80	Kofaktor

1.3.4 Fibrynoliza

Fibrynoliza to mechanizm układu hemostazy odpowiedzialny za rozpuszczanie zakrzepu krwi i utrzymywanie drożności naczyń.

Głównymi białkami układu fibrynolizy są [25, 28-31]:

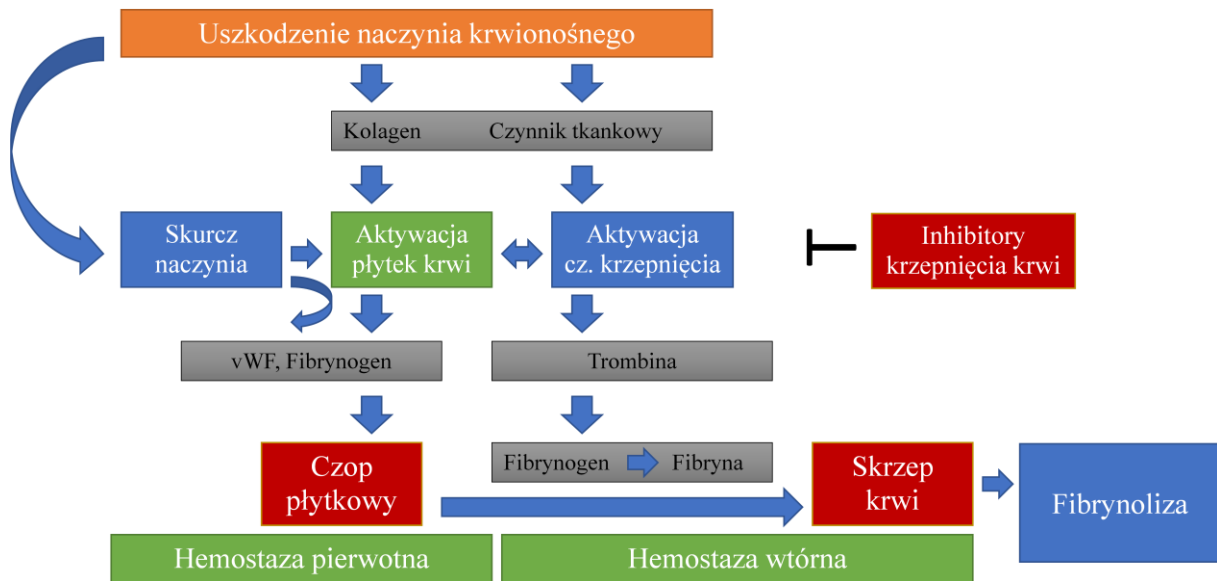
- Plazminogen
- Aktywatory plazminogenu:
 - Tkankowy aktywator plazminogenu (*Tissue plasminogen activator, t-PA*)
 - Urokinazowy aktywator plazminogenu (*Urokinase plasminogen activator, u-PA*)
- Inhibitory aktywatorów plazminogenu:
 - Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (*Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1*)
 - Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 2 (*Plasminogen activator inhibitor-2, PAI-2*)
- α 2-antyplazmina
- Inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną (*Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI*).

W tabeli 3. przedstawiono charakterystykę białek układu fibrynolizy [opracowanie na podstawie 25, 28-31].

Tabela 3 Charakterystyka białek układu fibrynolizy [25, 28-31]

Białko	Masa cząsteczkowa (kDa)	Stężenie w osoczu (mg/l)	Okres półtrwania w osoczu
Plazminogen	88	200	2,2 dnia
t-PA	70	0,005	2,4 min
u-PA	54	0,002	5 min
PAI-1	50	0,01	<10 min
PAI-2	60	<0,005	-
α2-antyplazmina	70	70	2,6 dnia
TAFI	58	4,5	10 min (forma aktywna)

Na rycinie 2. przedstawiono najważniejsze etapy procesu hemostazy [opracowanie własne na podstawie 25, 28-31].



Ryc. 2 Najważniejsze etapy procesu hemostazy [opracowanie własne na podstawie 25, 28-31]

2. Zmiany hemostazy w przebiegu ciąży

Ciąża jest szczególnym okresem w życiu kobiety, w którym zachodzą liczne zmiany – także hematologiczne. U ciężarnych obserwuje się fizjologiczną niedokrwistość, leukocytozę, małopłytkowość oraz stany nadkrzepliwości krwi.

Małopłytkowość obserwuje się w przebiegu 7–12% ciąży, z czego 75% przypadków stanowi małopłytkowość ciężarnych (małopłytkowość indukowana ciążą), 15–20% to wtórne małopłytkowości, 3–4% przypadków to małopłytkowości immunologiczne, a 1–2% stanowią małopłytkowości wrodzone [32-35]. Liczba płytek w trakcie ciąży (stopniowe zmniejszanie liczby PLT obserwuje się w II i III trymestrze) spada o 10-20% w porównaniu z okresem sprzed ciąży, w terminie porodu może utrzymywać się na poziomie $115 \times 10^9/l$. Mechanizm powyższego zjawiska nie został w pełni wyjaśniony - sugeruje się, że spadek liczby płytek krwi jest wynikiem rozcieńczenia krwi (względny wzrost objętości osocza), zmniejszeniem ich produkcji zależnej od działania hormonów oraz krótkim okresem życia płytki krwi w przebiegu hiperkinetycznego krążenia [35-41]. Zmiany hemostazy u kobiet ciężarnych wyrażają się również wzrostem stężenia czynników prokoagulacyjnych, takich jak fibrynogen, czynniki V, VII, VIII, IX, X, XII oraz zmniejszoną aktywnością antykoagulacyjną, odzwierciedloną poprzez zmniejszenie, nawet o połowę, poziomu białka S. Obserwowana jest też skłonność do pojawienia się nabytej oporności na aktywowane białko C (*Activated protein C resistance, APCR*). Dodać należy, że u ciężarnych występuje znaczny wzrost stężenia i aktywności czynnika vWF. Notuje się również zmniejszoną aktywność fibrynolityczną, która wynika ze zwiększenia syntezy inhibitorów aktywatora plazminogenu, szczególnie typu 2, w mniejszym stopniu typu 1 (zjawisko obserwowane tylko u ciężarnych) oraz zmniejszenie aktywności aktywatorów plazminogenu - typu tkankowego oraz urokinazowego. Aktywatory tPA i uPA są enzymami o wysokiej aktywności, które należą do grupy proteaz serynowych. Inhibitory PAI-1 i PAI-2 należą do rodziny serpin, neutralizują trwale enzymy serynowe. Wszystkie powyższe procesy zachodzące w organizmie ciężarnej prowadzą do wzrostu trombinogenezy i względnej hipofibrynolizy. Na tworzenie „położniczej koperty hemostatycznej” składają się wspomniana hipofibrynoliza, oraz występująca jednocześnie lokalna nadkrzepliwość w krążeniu maczyno-płodowym. Sprawne tworzenie czopów hemostatycznych decyduje o hemostazie poporodowej, a procesy te zabezpieczają matkę przed krwotokiem okołoporodowym [33, 34, 38, 42-45].

2.1 Wpływ łożyska i jego dysfunkcji na hemostazę noworodka

Łożysko jest złożonym organem odpowiedzialnym za dobrostan płodu, który jednocześnie utrzymuje wysoce niezawodną hemostazę [46]. Dysfunkcje w obrębie łożyska mają wpływ na prawidłowy przebieg ciąży i rozwój płodu. Najczęstszym powikłaniem ciążowym zależnym od łożyska (*Placenta-mediated pregnancy complications*, PMPC) jest stan przedzucawkowy (*Preeclampsia*, PE). Stan przedzucawkowy dotyka 1% ogólnej populacji europejskiej, w tym 1,5% pierworódek [46]. Już doniesienia z lat pięćdziesiątych XX wieku wskazywały na związek między PE a uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego i aktywacją układu krzepnięcia [47]. W późniejszych badaniach sugerowano również, że zmniejszenie liczby krążących płytek krwi wraz ze wzrostem ich objętości może poprzedzać wystąpienie PE [48]. Trofoblasty charakteryzują się wysoką ekspresją czynnika tkankowego (TF), który odgrywa istotną rolę w rozwoju łożyska i krążenia maczyno-płodowego. Znanym zjawiskiem w przebiegu ciąży jest wzmożona trombinogeneza, która pojawia się w wyniku obniżonej aktywności inhibitorów krzepnięcia takich jak białko C i inhibitor drogi zależnej od czynnika tkankowego (TFPI). U kobiet ciężarnych w związku ze wzmożoną syntezą czynnika VIII krzepnięcia może pojawić się nabyta oporność na białko C. Białko C bierze udział w procesie hamowania krzepnięcia krwi, wykazuje również silne właściwości przeciwzapalne i przeciwapoptotyczne. Do aktywacji układu białka C niezbędna jest zachowana integralność i funkcja śródbłonna naczyniowego, ze względu na fakt, że na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego obecne jest białko receptorowe – trombomodulina, która w kompleksie z trombiną aktywuje układ białka C, przy udziale wolnej frakcji białka S, którego spadek stężenia jest obserwowany w przebiegu ciąży [49-51]. Zmiany związane z uszkodzeniem śródbłonna i zahamowaniem aktywności białka C nasilają trombinogenezę, sprzyjając stanom nadkrzepliwości, co może skutkować niewydolnością łożyska i redukcją przepływu maczyno-płodowego. Miejscowa niewydolność krążenia łożyskowego i wynikające z tego niedotlenienie trofoblastów, uszkodzenie śródbłonna i zmiany fenotypu śródbłonna naczyniowego na prozapalny, prowadzą do uwalniania cytokin prozapalnych [52]. Przyczyną wystąpienia stanu przedzucawkowego może być nadciśnienie w ciąży, co w konsekwencji prowadzi do upośledzania funkcjonowania łożyska w zakresie hemostazy zarówno na styku łożysko-matka-płód, jak i na poziomie układowym matki. Stan pogotowia zakrzepowego u matki utrzymywany jest jeszcze w okresie połogu [42-45, 52].

3. Odrębności hemostazy u noworodka

Liczba płytek krwi u płodu wzrasta podczas ciąży o około $2 \times 10^9/l$ na tydzień, aby po porodzie u noworodków urodzonych o czasie (ang. *full-term*) osiągnąć średnie wartości na poziomie $\geq 200 \times 10^9/l$. U większości wcześniaków w momencie urodzenia 5. percentyl wynosi $104 \times 10^9/l$ w przypadku ≤ 32 tygodnia ciąży i $123 \times 10^9/l$ w przypadku wcześniaków urodzonych między 32 a 37 tygodniem oraz noworodków urodzonych o czasie. U wcześniaków – podobnie jak u noworodków urodzonych o czasie – liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ uważana jest za nieprawidłową i określana jest mianem małopłytkowości [53-57]. U wcześniaków, urodzonych przed 31. tygodniem ciąży, płytki krwi charakteryzują się wyższą średnią objętością płytek krwi (*Mean Platelet Volume*, MPV) w porównaniu z tzw. późnym wcześniactwem i noworodkami urodzonymi o czasie. Wysoki płodowy MPV jest uważany za oznakę niedojrzałości komórkowej [58].

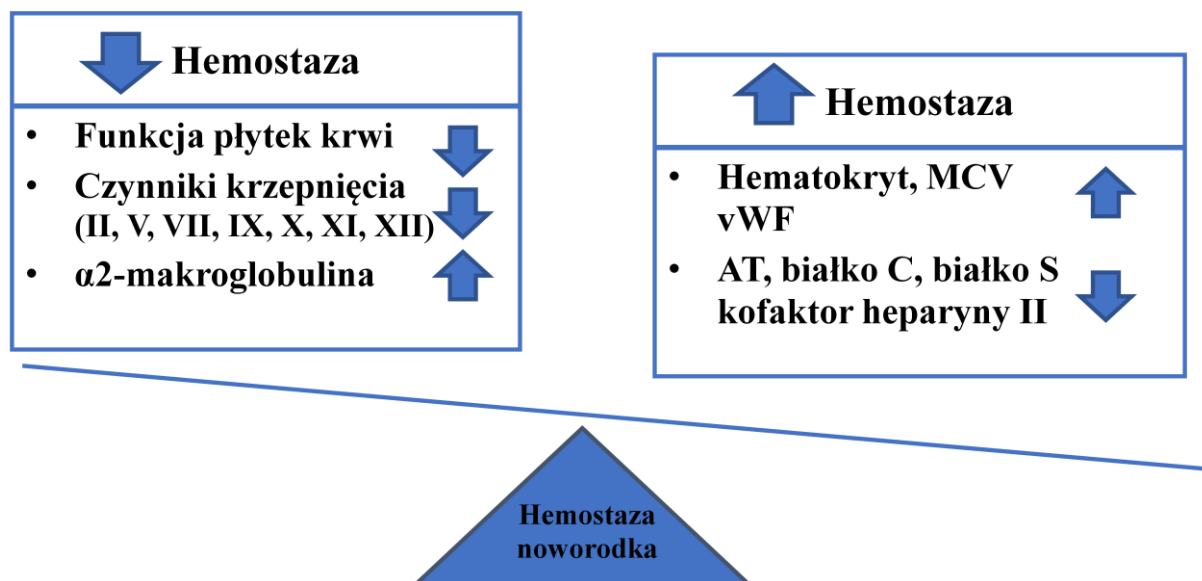
Układ hemostatyczny noworodków charakteryzuje się hiporeaktywnością płytek krwi, zmniejszoną sekrecją ziarnistości- α oraz obniżonymi stężeniami i aktywnością wielu czynników krzepnięcia, takich jak czynnik II, V, VII, IX, X, XI, XII [58-61]. Jednocześnie zaznacza się niski poziom naturalnych antykoagulantów, takich jak antytrombina (*Antithrombin*, AT), białko C, białko S oraz podwyższone stężenie czynnika vWF [59]. Charakterystyczne dla noworodków są podwyższone wartości hematokrytu i MPV. Należy podkreślić, że noworodki wykazują laboratoryjny fenotyp niedokrzepliwości przy zachowanej równowadze hemostatycznej [62, 63].

W tabeli 4. Przedstawiono różnice między ekspresją receptorów oraz ligandów istotnych dla hemostazy u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie [59, 64-69].

Tabela 4 Zestawienie receptorów płytkowych istotnych dla hemostazy i odpowiednich dla nich ligandów u noworodków [59,64-69].

Receptor	Ligand	Ekspresja liganda u wcześniaków	Ekspresja liganda u noworodków urodzonych o czasie	Piśmiennictwo
GPIb	vWF	Zwiększona u wcześniaków; niezwykle duże multimery vWF	Zwiększony	[64, 65]
	Trombina	Generowanie trombiny podobne u wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie; aktywność protrombiny jest niższa niż u noworodków urodzonych o czasie.		[66]
	Selektyna P	Zmniejszona liczba płytek krwi i komórek śródbłonna płodu	Zmniejszona ekspresja powierzchniowa w stymulowanych płytkach krwi	[66-68]
GPIIb	Fibrynogen	Skrajnie obniżony poziom u wcześniaków	Bez różnicy (niewielki wzrost około 5 dnia po urodzeniu)	[59, 67]
	vWF	Zwiększona u wcześniaków; niezwykle duże multimery vWF	Tak jak u dorosłych	[67, 68]
	Witronektyna	Zredukowana		[68]
	Fibronektyna			
GPVI; GPIa/IIa	Kolagen	Zmiana typów kolagenu podczas rozwoju płodu	-	[68, 69]
PAR	Trombina	Generowanie trombiny podobne u wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie; aktywność protrombiny jest niższa niż u noworodków urodzonych o czasie.	Protrombina: 50% wartości dla dorosłych	[64, 69]
Receptor tromboksanu	Tromboksan A2	Zmniejszone uwalnianie płytek krwi po stymulacji kolagenu	Podwyższony poziom tromboksanu w osoczu	[66-68]

Na rycinie 3. podsumowano zmiany hemostazy u noworodka [opracowanie własne na podstawie 59]



Ryc. 3 Hemostaza noworodka [opracowanie własne na podstawie 59]

Należy podkreślić, że po porodzie u zdrowych noworodków stężenie większości osoczowych czynników krzepnięcia jest obniżone. W tabeli 5. zestawiono parametry krzepnięcia bezpośrednio po urodzeniu oraz ich normalizację do wartości referencyjnych dla osób dorosłych [70, 71].

Tabela 5 Zestawienie parametrów krzepnięcia bezpośrednio po urodzeniu oraz czas ich normalizacji [70, 71].

Czynnik/i osoczowy/e krzepnięcia krwi	Wartość po urodzeniu	Osiągnięcie wartości zbliżonych do występujących u osób dorosłych
Stężenia czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (czynniki II, VII, IX, X)	Obniżone	Czynnik VII już w 5. dniu życia osiąga wartości zbliżone do normy dla osób dorosłych W odniesieniu do pozostałych czynników zespołu protrombiny osiągnięcie wartości uznanych za normę u dorosłych następuje dopiero w 6. miesiącu życia
Stężenia czynników kontaktu — cz. XI, cz. XII, PK I HMWK	W pierwszych 6 miesiącach po urodzeniu, przy czym HMWK osiąga normę już po 1. miesiącu życia	
Stężenia czynnika V, VIII	W normie od pierwszych dni życia	
Stężenie czynnika von Willebranda	Podwyższone	Obniża się w ciągu pierwszych 6 miesięcy
Stężenie czynnika XIII	Bezpośrednio po porodzie obniżone	W 5. dobie życia
Stężenia AT, białka C, S	Obniżone w pierwszych tygodniach życia	Między 3. a 6. miesiącem życia

Czas trombinowy od urodzenia wykazuje wartości takie jak u dorosłych, natomiast czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*Activated partial thromboplastin time*, APTT) po urodzeniu jest wydłużony. APTT przyjmuje wartości jak u osób dorosłych dopiero w 3. miesiącu życia. Poniżej przedstawiono tabelę 6. podsumowującą wartości referencyjne podstawowych badań układu krzepnięcia dla noworodków w pierwszym dniu życia na podstawie wieku ciążowego [59, 72-74].

Tabela 6 Wartości referencyjne podstawowych badań układu krzepnięcia dla noworodków w pierwszym dniu życia na podstawie wieku ciążowego [59, 72-74].

HBD	PT (s)	PTT (s)	Fibrynogen (mg/dL)
>37	10,1 – 15,9	31,3 – 54,5	167 - 399
30 - 36	10,6 – 16,2	27,5 – 79,4	150 - 373
28 - 34	13,9 – 20,6	30 - 57	87 - 470
<27	14,4 – 36,7	40,5 – 158,5	70 – 480

3.1 Zaburzenia hemostazy u wcześniaków

Grupa urodzonych przedwcześnie noworodków charakteryzuje się obniżonym stężeniem witaminy K, co jest związane z niedojrzałością wątroby. Witamina K jest niezbędna do syntezy czynników zespołu protrombiny (II, VII, IX, X). Przy braku witaminy K tworzą się niekarboksylowane czynniki II, VII, IX, X, określane jako PIVKA (ang. *Protein induced by vitamine K absence*). Czynniki PIVKA nie posiadają zdolności aktywacji krzepnięcia krwi [75, 76]. U wcześniaków, szczególnie urodzonych <28 tygodnia ciąży, występuje większa skłonność do krwawień w porównaniu z noworodkami urodzonymi >28 tygodnia ciąży. Jednym z najpoważniejszych powikłań hematologicznych jest krwotok śródkomorowy (*Intraventricular hemorrhage*, IVH) [59, 77]. Badanie NeoBAT, wykorzystujące ustandaryzowane i zwalidowane narzędzie oceny krwawienia noworodków, wykazało, że 25% wszystkich wcześniaków przyjętych na OIT doświadczyło epizodu krwawienia podczas hospitalizacji, przy czym 11% epizodów sklasyfikowano jako poważne/ciężkie krwawienia, 1% jako umiarkowane, a 13% jako niewielkie krwawienia. Aby zmniejszyć ryzyko krwawienia z powodu niedoboru witaminy K wszystkim noworodkom po urodzeniu rekomenduje się suplementację tej witaminy. Należy podkreślić również, że grupa pacjentów neonatologicznych jest bardziej narażona na wystąpienie takich powikłań jak posocznica, DIC, potrzeba wentylacji mechanicznej i intensywnej opieki po porodzie, co łącznie predysponuje do zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych [59, 77-82].

4. Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń hemostazy

Współczesna diagnostyka laboratoryjna układu krzepnięcia dysponuje standardowymi badaniami laboratoryjnymi (SBL), które dzielą się na metody ilościowe i jakościowe oraz metodami wiskoelastycznymi, do których należą tromboelastometria i tromboelastografia. Poniżej wymieniono badania należące do grupy klasycznych badań układu krzepnięcia.

Standardowe badania laboratoryjne, SBL [83, 84]:

- Czas krwawienia krwi pełnej (czas batroksobinowy) (*Bleeding time*, BT)
- Czas krzepnięcia po aktywacji (*Activated clotting time*, ACT)
- Liczba płytek krwi (*Platelet count*, PLT)
- Czas krzepnięcia (*Clotting time*, CT)
- Czas protrombinowy (*Prothrombin time*, PT)
- Czas trombinowy (*Thrombin time*, TT)
- Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*International normalized ratio*, INR), w którym wyrażany jest wynik oznaczenia PT
- Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*Activated partial thromboplastin time*, aPTT), (synonim czas kaolinowo-kefalinowy)
- Stężenie fibrynogeny (*Fibrinogen concentration*)
- Poziom D-dimerów (*D-dimer level*)
- Aktywność i stężenia białka C i białka S (*Protein C and protein S*) oraz antytrombiny (*Antithrombin*, AT).

5. Tromboelastometria

5.1 Wprowadzenie

Obiecującymi metodami badania układu hemostazy są metody wiskoelastyczne, do których należą testy tromboelastometryczne oraz trombograficzne. Podstawowa przewaga tych testów polega na całościowej ocenie układu krzepnięcia i fibrynolizy. Można określić, w przeciwieństwie do testów SBL, dynamikę formowania się skrzepu, jego stabilność oraz aktywność fibrynolizy, przez co obraz zaburzeń hemostazy staje się kompletny. Porównanie testów standardowych i wiskoelastycznych podsumowano w tabeli 7 [83-86].

Tabela 7 Podsumowanie różnic między testami SBL a testami wiskoelastycznymi [83-86]

Parametr/cecha	Test SBL	Testy wiskoelastyczne
Zakres badania		Ogólna ocena krzepliwości krwi, w tym kaskady krzepnięcia, czynności płytek krwi i fibrynolizy, z uwzględnieniem elementów morfotycznych krwi
Możliwość uzyskania informacji o kinetyce polimeryzacji fibryny	Nie	Tak
Możliwość uzyskania informacji o jakości utworzonego skrzepu oraz jego podatności na retrakcję i fibrynolizę	Nie	Tak
Ilość potrzebnego materiału do badania	Ok. 5 ml	Ok. 0,3 ml
Minimalny czas potrzebny na interpretację badania	Ok. 30 minut	Ok. 5 - 10 minut
Możliwość wykonania szybkiego testu przyłóżkowego w czasie rzeczywistym z prostą metodologią (testy przyłóżkowe)	Nie	Tak
Możliwość przyłóżkowego rozpoznania, np. małopłytkowości, nadkrzepliwości	Nie	Tak
Rozpoznanie krwawienia koagulopatycznego	Nie	Tak
Czułość w rozpoznawaniu stanów nadkrzepliwości	Mniejsza	Większa
Możliwość zapewnienia natychmiastowej, ukierunkowanej i zindywidualizowanej opieki krwawiącemu pacjentowi	Nie	Tak
Kierowanie terapią transfuzyjną i zmniejszenie zużycia produktów krwiopochodnych	Nie	Tak
Wykrywanie dynamicznych zmian w krzepnięciu krwi podczas resuscytacji	Nie	Tak
Korelacja między uzyskanymi wartościami a danymi uzyskanymi na podstawie obrazu mikroskopowego skrzepu	Nie	Tak
Przewidywanie klinicznej skuteczności środków terapeutycznych wpływających na krzepliwość krwi	Częściowo	Tak
Możliwość określania działania leków przeciwplatekcyjnych	Tak	Ograniczona
Standaryzacja wyników u dorosłych	Tak	Częściowa
Standaryzacja wyników u noworodków i dzieci	Tak	Nie
Czułość na zakłócenia	Mniejsza	Większa
Dostępność badania	Większa	Mniejsza

Porównując testy SBL z testami wiskoelastycznymi należy podkreślić, że te drugie mają szereg cech o istotnym znaczeniu w praktyce klinicznej, np. w zakresie szybkiego podejmowania decyzji terapeutycznych. Ograniczeniem w szerokim zastosowaniu tromboelastometrii jest, szczególnie w Polsce, brak wartości referencyjnych dla różnych grup wiekowych (noworodki, dzieci), problemy ze standaryzacją przeprowadzonych badań oraz z interpretacją wyników. Wprowadzenie systemów półautomatycznych i automatycznych zmniejszyło ilość błędów faz przedanalizacyjnej i analitycznej. Dostępność tromboelastometrii poprawia się, jednak wciąż w praktyce klinicznej częściej stosuje się czasochłonne testy SBL. System ROTEM® (Tem Innovations GmbH, Niemcy), opracowany przez Andreasa Calatzisa we współpracy z fizykiem Pablo Fritzsche, jest jednym z dwóch głównych systemów (obok tromboelastografii - TEG® (Haemoscope, Corporation, IL, USA) obecnych na rynku medycznym. System TEG jest oparty na metodzie opracowanej przez profesora Helmuta Harterta.

Helmut Hartert, żyjący w latach 1918 – 1993, opracował metodę tromboelastografii podczas pracy na Uniwersytecie w Heidelbergu w Niemczech w 1948 roku. Opisał sposób, w jaki mierzył właściwości fizyczne tworzącego się skrzepu we krwi pełnej [87]. W jego systemie pomiarowym użyty był metalowy pojemnik wypełniony krwią, który był wprowadzany w niewielki oscylacyjny ruch. We krwi tej był zanurzony trzpień, połączony ze wskaźnikiem świetlnym. Wskaźnik przekazywał sygnał na papier światłoczuły. Dopóki był swobodny obrót rejestrowano zapis w postaci prostej linii, natomiast w momencie powstawania skrzepu, kiedy płytki krwi i tworząca się fibryna wiązały trzpień ze ściankami naczynia obserwowano amplitudę drgań. Na tej podstawie Hartert opisał zmiany wiskoelastyczne tworzącego się skrzepu. W latach 50-tych ubiegłego wieku trudności technologiczne sprawiły, że metoda ta nie mogła być rozpowszechniona. Dopiero w latach 70-tych Amerykanie rozwinęli tę technikę i mogła być ona stosowana na szerszą skalę. Pierwsze kliniczne zastosowanie tromboelastografii miało miejsce podczas wojny w Wietnamie, u żołnierzy leczonych transfuzjami krwi. Śródoperacyjnie tromboelastometrię po raz pierwszy wykorzystano w 1966 roku [88]. W latach 80. stwierdzono, że TEG jest użyteczny u pacjentów po zabiegach przeszczepienia wątroby, a w latach 90. wykazano, że jest przydatny w operacjach kardiochirurgicznych [89]. W Niemczech w latach 1995 - 1997 zmodyfikowano technikę. W roku 1996 zastosowano aktywatory oraz inhibitory procesu krzepnięcia, a metoda była wówczas nazywana rotacyjną tromboelastografią (roTEG), której nazwę w 2003 roku zmieniono na tromboelastometrię w związku z problemami w procesie patentowym (ROTEM; zmiany nazwy dotyczyły również nazw testów, odpowiednio z „EXTEG”

na „EXTEM”, „INTEG” na „INTEM” itd.). W systemie ROTEM ruch dotyczy trzpienia, zanurzonego we krwi, natomiast w systemie TEG wykorzystuje się ruch pojemnika, w którym znajduje się krew. Zapisy w jednym i drugim przypadku są bardzo podobne. Podczas pomiarów uzyskuje się informację o czasie, potrzebnym do powstania skrzepu. Takie same informacje otrzymuje się podczas typowych badań laboratoryjnych układu krzepnięcia, gdzie do osocza dodawane są odpowiednie czynniki aktywujące powstanie skrzepu. Warto zaznaczyć, że w tromboelastometrii, czy tromboelastografii, dodatkowo, oprócz czasu powstawania skrzepu pozyskuje się też informację o szybkości jego narastania oraz o jego właściwościach mechanicznych, także określa się, jak wzrastająca ilość trombiny wpływa na polimeryzację, czyli „usieciowanie” skrzepu [90]. W tromboelastometrii, czy tromboelastografii zyskuje się również informację o właściwościach powstającego skrzepu oraz zmian jego struktury w czasie. Tromboelastometria wykazuje również tę przewagę, że można ją wykonywać we krwi pełnej. Natomiast typowe testy krzepnięcia, w tym test generacji trombiny, przeprowadzane są w osoczu, co wymaga pobrania większej ilości krwi.

Przeprowadzając badanie z wykorzystaniem tromboelastometrii, bądź w tromboelastografii rozpoczyna się od pobrania krwi na antykoagulant, którym najczęściej jest 3,2% cytrynian sodu. Celem aktywacji krzepnięcia dodaje się również jony wapniowe. Oprócz jonów wapniowych można dodawać inne aktywatory krzepnięcia, bądź też aktywatory, czy inhibitory fibrynolizy w zależności od tego, jaki proces jest badany. Po dodaniu krwi i wymieszaniu w kuwecie pomiarowej umieszcza się trzpień, który następnie zaczyna wykonywać obroty w niewielkiej oscylacji w jednym i drugim kierunku [91]. W zależności od istniejących sił oporu, jaki stawia ruchom rotacyjnym tworzący się skrzep, obserwuje się stopniowo narastające wychylenia od linii poziomej. Proces formowania się skrzepu zostaje zapisany w formie graficznej [84].

5.2. Technika wykonania pomiaru

Systemy ROTEM wykorzystywane są do diagnostyki *in vitro* w zakresie tzw. badań przyłóżkowych typu Point of Care (POC), dzięki czemu możliwe jest wykorzystanie algorytmów ukierunkowanego leczenia koagulopatii, najczęściej w ramach oddziałów intensywnej terapii. Jednym z pierwszych ośrodków, które wprowadziły do rutynowych badań klinicznych koncepcję diagnostyki różnicowej opartej na ROTEM® i terapii celowanej był Szpital Kolonia-Merheim [84].

Metoda ROTEM pozwala na ocenę układu hemostazy jako całościowego dynamicznego procesu, który oprócz czasu krzepnięcia rejestruje również mechaniczną i czasową stabilność skrzepu. W przeciwieństwie do klasycznej trombelastografii rotacyjnej, trombelastometria (ROTEM®) nie przesuwają czaszy, lecz trzpień, który jest stabilizowany precyzyjnym łożyskiem kulkowym, dzięki temu artefakty spowodowane wibracjami są minimalizowane.

ROTEM posiada cztery niezależne kanały pomiarowe, za pomocą których można w czasie rzeczywistym monitorować:

- Zaburzenia w układzie zewnątrzpochodnym - test EXTEM (odczynnik: czynnik tkankowy), w badaniach SBL odpowiada PT
- Zaburzenia w układzie wewnątrzpochodnym - test INTEM (odczynnik: kwas ellagowy), w badaniach SBL odpowiada aPTT
 - Kwas ellagowy jest naturalnym fenolem, mającym możliwość aktywacji czynnika XII
- Zaburzenia krzepnięcia w układzie wewnątrzpochodnym po eliminacji działania heparyny - test HEPTEM (odczynnik: heparynaza, kwas ellagowy lub fosfolipidy)
 - Heparynaza jest enzymem neutralizującym heparynę
- Zaburzenia związane z hipofibrynogenią lub zaburzeniami polimeryzacji fibryny - test FIBTEM (odczynnik: cytochalazyna D)
 - Cytochalazyna D jest produkowanym przez grzyby alkaloidem, który może hamować aktywność płytek krwi
 - Powstawanie skrzepu zależy wyłącznie od obecności fibrynogenu
 - Pomaga różnicować hipofibrynogenię i zaburzenia polimeryzacji fibryny
- Zaburzenia wynikające z hiperfibrynolizy - test APTEM (odczynnik: aprotynina, czynnik tkankowy)

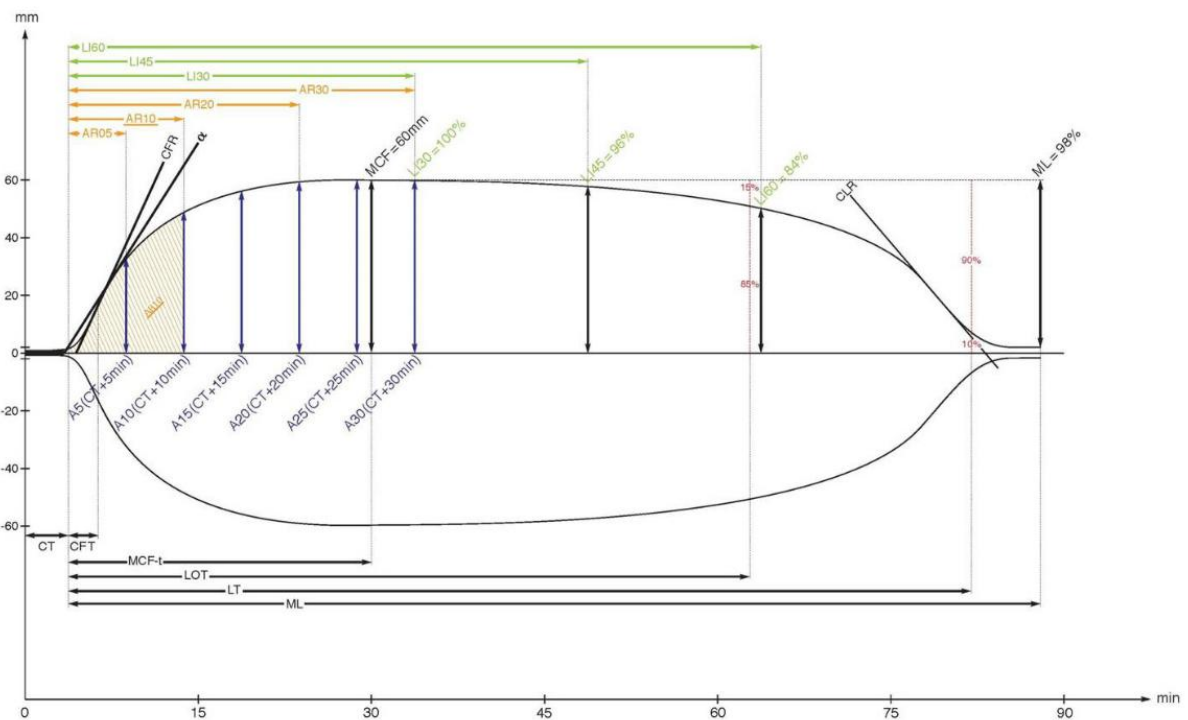
System ROTEM® jest przeznaczony do analizy krwi pełnej pobranej na antykoagulant 3,2% cytrynian sodu (używany antykoagulant jest tożsamy z tym wykorzystywanym do testów koagulacji [SBL] w laboratorium). Początkowo w klasycznej tromboelastografii stosowano niekoagulowaną krew pełną. Jednak krew bez antykoagulacji jest niestabilna i może być używana tylko przez ograniczony czas po pobraniu próbki. Wyniki pomiarów mogą się szybko zmieniać i istnieje ryzyko powstania artefaktów. Pełna krew z cytrynianem ma tę zaletę, że jest bardziej stabilna niż pełna krew bez antykoagulacji, zwłaszcza że aktywność płytek krwi może się szybko zmieniać w czasie. W tabeli 8. przedstawiono charakterystykę badania tromboelastometrycznego [84].

Tabela 8 Charakterystyka badania tromboelastometrycznego [84]

Test	Monitorowane zaburzenie	Elementy podlegające ocenie	Skład użytego odczynnika i jego charakterystyka
EXTEM	Zaburzenia w układzie zewnątrzpochodnym	Płytki krwi oraz czynniki krzepnięcia: I, II, V, VII, X	Czynnik tkankowy z mózgu królika, inhibitor heparyny, bufor i środki konserwujące
INTEM	Zaburzenia w układzie wewnątrzpochodnym	Płytki krwi oraz czynniki krzepnięcia: I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII	Fosfolipid częściowej tromboplastyny otrzymany z mózgu królika (ekstrakt chloroformowy), kwas ellagowy, bufor i środki konserwujące
FIBTEM	Zaburzenia związane z niskim poziomem fibrynogenu lub z dysfunkcją polimeryzacji fibryny	Część fibrynowa tworzenia skrzepu	Cytochalazyna D, chlorek wapnia w buforze HEPES, środek konserwujący
HEPTEM	Zaburzenia krzepnięcia w układzie wewnątrzpochodnym po eliminacji działania heparyny	Możliwość badania układu krzepnięcia, poddanego wcześniejszej heparynizacji	Heparynaza, kwas ellagowy lub fosfolipidy, chlorek wapnia, bufor
APTEM	Zaburzenia wynikające z hiperfibrynolizy	Możliwe zniesienie fibrynolizy w warunkach in vitro	Aprotynina, chlorek wapnia w buforze HEPES, azydek sodu
NATEM	Ocena krwi pełnej bez żadnych odczynników		-

W Polsce jednym z prekursorów zastosowania tromboelastometrii był zespół Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, który wykorzystał tę metodę podczas operacji przeszczepienia wątroby. Obecnie zastosowanie metod wiskoelastycznych wzrasta w różnych dziedzinach medycyny [87, 92-97].

Dzięki systemowi ROTEM różne parametry krzepnięcia są mierzone, analizowane, monitorowane, interpretowane oraz pokazane na wykresie zwanym TEMogramem. Na rycinie 4. przedstawiono schemat graficzny badania tromboelastometrycznego (TEMogram) [84].



Ryc. 4 . TEMogram. Najważniejsze skróty: CT - Czas krzepnięcia, CFT - Czas tworzenia skrzepu, CFR - Szybkość tworzenia skrzepu, kąt alfa, MCF - Maksymalna spójność skrzepu, ML - Maksymalna liza [84]

W aparatach ROTEM amplituda obrotu jest zamieniana na amplitudę graficzną. Swobodny obrót szpuli oznacza brak zachodzących procesów krzepnięcia. W przypadku gdy szpula się nie rusza spodziewana jest maksymalna spójność skrzepu w kuwejce pomiarowej (tab. 9) [84].

Tabela 9 Procesy zachodzące podczas procesu krzepnięcia i adekwatny do tego ruch szpuli [84]

Amplituda graficzna w mm	Obrót szpuli	Proces krzepnięcia
0	Swobodny	Brak
100	Brak ruchu	Pełny

System ROTEM jest bardziej popularny w krajach europejskich, natomiast TEG w Azji i Ameryce Północnej. W obu systemach uzyskuje się bardzo podobne zapisy graficzne, natomiast całkowicie różnią się one oznaczeniami rejestrowanych parametrów. Oprócz zapisu graficznego można uzyskiwać również wartości numeryczne/liczbowe dla poszczególnych parametrów. W tabeli 10 zestawiono badane parametry [84].

Tabela 10 Zestawienie badanych testów wiskoelastycznych w systemach ROTEM i TEG [84]

Akronim (w nawiasach podano oznaczenia systemu TEG)	Parametr (ang.)	Parametr (pol.)	Definicja	Jednostka
Parametry aktywacji koagulacji i polimeryzacji skrzepu				
CT (synonim r)	Coagulation Time	Czas krzepnięcia	Czas od rozpoczęcia testu do osiągnięcia amplitudy 2 mm, czyli czas od rozpoczęcia do powstania pierwszych włókien fibryny, początek polimeryzacji skrzepu	s
CFT (synonim k)	Clot Formation Time	Czas tworzenia się skrzepu	Czas między amplitudą 2 mm a amplitudą 20 mm, czyli czas, po którym wielkość skrzepu wzrośnie 10-krotnie i odpowiada szybkości generacji trombiny, czyli jak szybko powstanie stabilny skrzep przy udziale płytek krwi oraz fibryny	s
α	α-Angle	Kąt α	Kąt między linią bazową a styczną do krzywej krzepnięcia, przechodzący przez punkt 2 mm; wykładnik dynamiki tworzącego się skrzepu (ilości powstającej trombiny)	stopień (°)

Akronim (w nawiasach podano oznaczenia systemu TEG)	Parametr (ang.)	Parametr (pol.)	Definicja	Jednostka
Parametry stałości skrzepu				
MCF (synonim MA)	Maximum Clot Firmness	Maksymalna spójność skrzepu	Maksymalna amplituda osiągnięta podczas badania, mówi o jakości powstałego skrzepu oraz o jego sile; na wynik wpływa ilość płytek krwi oraz stężenie fibrynogenu	mm
A(x)	Amplitude (firmness) at time X	Amplituda (spójność) w czasie X	Spójność skrzepu (w mm amplitudzie) w odpowiednim punkcie czasowym po CT; Amplituda zależy od jakości i liczby płytek krwi, stężenia fibrynogenu, zdolności fibryny do polimeryzacji, czynnika XIII	mm
A5	Firmness at time 5 minutes	Spójność w czasie 5 minut		
A10	Firmness at time 10 minutes	Spójność w czasie 10 minut		
A15	Firmness at time 15 minutes	Spójność w czasie 15 minut		
A20	Firmness at time 20 minutes	Spójność w czasie 20 minut		
A25	Firmness at time 25 minutes	Spójność w czasie 25 minut		
A30	Firmness at time 30 minutes	Spójność w czasie 30 minut		
Parametry lizy skrzepu				
ML	Maximum Lysis	Maksymalna liza	Maksymalna liza to parametr wykryty w czasie działania, opisany jako różnica między MCF a najniższą amplitudą po MCF, opisaną w % MCF.	%

Dynamika procesu krzepnięcia/fibrynolizy jest przedstawiana graficznie, gdzie odchylenia od linii zerowej obrazują zmiany właściwości fizycznych skrzepu krwi. Otrzymany obraz graficzny pozwala na wizualizację czasu powstawania, jakości oraz lizy powstałego skrzepu.

W tabeli 11. Przedstawiono interpretację kliniczną parametrow w systemie ROTEM [84].

Tabela 11 Badany parametr w kontekście klinicznym [84]

Badany parametr	Opis	Główne czynniki	Zastosowanie kliniczne
Coagulation Time (CT)	<p>CT opisuje, jak szybko zaczyna się tworzenie fibryny. Świadczy również o początku polimeryzacji skrzepu</p>	<p>Czynniki krzepnięcia Obecność antykoagulantów</p>	<p>Parametr CT ułatwia podjęcie decyzji o zastąpieniu czynników krzepnięcia (np. przez świeżo mrożone osocze, koncentraty czynników, koncentraty czynników aktywowanych lub inhibitory przeciwzakrzepowe (np. protamina)</p>
Clot Formation Time (CFT)	<p>CFT opisuje następną fazę krzepnięcia: kinetykę tworzenia stabilnego skrzepu zarówno przez aktywowane trombocyty, jak i fibrynę.</p> <p>Skrócony CFT wskazuje na hiperkoagulację (jak również wysoki parametr MCF i kąt alfa). W próbkach o bardzo niskim tworzeniu skrzepu, czas tworzenia skrzepu może nie zostać osiągnięty i dlatego nie jest wskazany do oceny.</p>	<p>Liczba płytek krwi i ich wkład w generowanie spójności skrzepu Poziom fibrynogenu</p>	<p>Parametr CFT ułatwia podjęcie decyzji o zastąpieniu koncentratem trombocytów lub fibrynogenem (jako krioprecypitat, świeżo mrożone osocze, koncentrat fibrynogenu) lub obydwoma.</p>

Badany parametr	Opis	Główne czynniki	Zastosowanie kliniczne
α-Angle (α)	Opis parametru i główne czynniki - podobnie jak CFT		Zwiększony kąt α wskazuje na hiperkoagulację Zmniejszony kąt α wskazuje na hipokoagulację
Maximum Clot Firmness (MCF)	MCF jest miarą spójności skrzepu, a tym samym jakości skrzepu. To maksymalna amplituda osiągnięta przed rozpuszczeniem skrzepu w wyniku fibrylizy i ponownym spadkiem spójności skrzepu.	Liczba płytek krwi Stężenie fibrynogenu Czynnik XIII Stan fibrylizy	Obniżona wartość MCF wskazuje na niską spójność i stabilność skrzepu, a zatem na potencjalne ryzyko krwawienia. Wartość MCF służy do ułatwienia decyzji o zastosowaniu koncentratu krwinek płytkowych lub fibrynogenu (koncentrat, krioprecypitat lub osocze świeżo mrożone, w zależności od dostępności). Hiperfibrylizę należy koniecznie wykluczyć przed leczeniem preparatami fibrynogenu, ponieważ hiperfibrylizacja może prowadzić do powstania niestabilnego skrzepu. Wysoka wartość MCF może wskazywać na stan nadkrzepliwości
Amplitude (firmness) at time X A(x)			
Maximum Lysis (ML)	ML 5% oznacza, że w okresie obserwacji MCF zmniejszył się o 5%. Ponieważ maksymalna liza nie jest obliczana w ustalonym punkcie czasowym, ale jest definiowana jako % lizy na końcu pomiaru, należy zawsze brać pod uwagę całkowity czas przebiegu i czas po maksymalnym utworzeniu skrzepu.		Nieprawidłowa wartość ML wskazuje głównie na hiperfibrylizę. Dlatego parametr ML może ułatwić podjęcie decyzji za lub przeciw terapii lekami antyfibrylitycznymi. W niektórych przypadkach hiperfibrylizacja może rozwinąć się stosunkowo późno.

Na wyniki tromboelastometrii mogą mieć wpływ czynniki przedanalizyczne, takie jak pobieranie próbek, okres przechowywania, wstrząsanie próbkami czy nieodpowiednia temperatura podczas transportu [84, 90, 98, 99].

W niektórych przypadkach kształt krzywej TEMogramu wykazuje cechy, które umożliwiają natychmiastową diagnozę (np. typowy kształt wrzeciona w przypadku hiperfibrinolizy). Również stan nadkrzepliwości można scharakteryzować typowym kształtem krzywej z szybkim początkiem krzepnięcia, "wybuchowym" tworzeniem się skrzepu i szybko osiąganą maksymalną spójnością.

W tabeli 12. przedstawiono zakres wartości referencyjnych dla badanych parametrów ROTEM [84]. Należy podkreślić, że są to wartości dla osób dorosłych. W Polsce jest brak ustalonych wartości referencyjnych dla dzieci i noworodków.

Tabela 12 Wartości referencyjne badanych parametrów dla osób dorosłych [84]

Badany parametr [jednostka]	Zakres normy		
	EXTEM	INTEM	FIBTEM
CT [s]	38-79	100-240	38-62
CFT [s]	34-159	30-110	-
Kąt alfa	63-83	70-83	-
A5 [mm]	-	-	-
A10 [mm]	43-65	44-66	7-23
A20 [mm]	50-71	50-71	8-24
MCF [mm]	50-72	50-72	9-25
ML [%]	0-15	0-15	-

Kluczowe zmiany w hemostazie możliwe do wykrycia w badaniu tromboelastometrycznym [84]:

- Małopłytkowość
- Stany nadkrzepliwości
- Hiperfibrynoliza
- Hipofibrynogenemia
- Późna hiperfibrynoliza
- Wykrycie obecności heparyny

5.3 Tromboelastometria zastosowanie

Tromboelastografia (TEG) i tromboelastometria (ROTEM) są wiskoelastycznymi testami przyłóżkowymi, umożliwiającymi szybką całościową ocenę hemostazy krwi pełnej w małych objętościach krwi pełnej, co jest szczególnie istotne dla noworodków z małą objętością krwi. W latach 80. stwierdzono, że badanie TEG może przynieść korzyści podczas oceny układu krzepnięcia u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, a w latach 90. wykazano, że jest przydatny w operacjach kardiochirurgicznych. Od tego czasu testy wiskoelastyczne są coraz powszechniej stosowanymi testami w różnych dziedzinach medycyny

Biorąc pod uwagę unikalne cechy hemostazy noworodków, sugeruje się możliwość potencjalnego wykorzystania testów wiskoelastycznych do przewidywania ryzyka wystąpienia zagrażającego życiu krwawienia i/lub leczenia krwawienia w tej populacji pacjentów. Potrzebne są jednak dalsze badania w grupie noworodków, szczególnie w podgrupie wcześniaków i noworodków w różnych stanach klinicznych. Dziedzinami medycyny, które mogłyby odnieść korzyść ze stosowania testów wiskoelastycznych są między innymi intensywne terapia - umożliwienie diagnostyki małopłytkowości oraz trombocytopatii [100-102], kardiochirurgia dziecięca, transplantologia i chirurgia dziecięca [103-111].

II. CEL PRACY

Celem pracy była ocena procesu hemostazy we krwi obwodowej noworodków urodzonych pomiędzy 28 a 41 tygodniem ciąży z zastosowaniem tromboelastometrii.

Cele szczegółowe obejmowały:

1. Identyfikację czynników wpływających na przebieg hemostazy u noworodków w zależności od:
 - A. wybranych cech antropometrycznych takich jak wiek ciążowy, płeć, masa urodzeniowa, masa urodzeniowa należna,
 - B. wybranych cech klinicznych takich jak droga porodu, punktacja w skali APGAR, występowanie chorób u matki (cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze),
 - C. określenie wpływu stężenia hsCRP oraz parametrów płytkowych takich jak liczba płytek krwi i MPV na badane parametry tromboelastometryczne.

III. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

1. Charakterystyka grupy badanej

Do badania włączono 60 noworodków, w tym 25 chłopców i 35 dziewczynek. Rozwiązanie ciąży nastąpiło poprzez poród fizjologiczny u 26 noworodków, drogą cięcia cesarskiego u 34 noworodków. APGAR w 1-ej minucie u 50 noworodków oceniono między 8-10 punktów, u 10 noworodków poniżej 8 punktów. Podstawowym kryterium włączenia do badania był brak klinicznych wykładników zaburzeń hemostazy. Kryteriami wykluczenia były natomiast aberracje chromosomalne, organiczne wady wrodzone, hipotrofia poniżej 3 percentyla.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy nr KB 350/2020 (załącznik). Rodzice noworodków włączonych do badania zostali poinformowani o celu badań oraz zostali zapoznani z procedurą badawczą, na którą wyrazili świadomą, pisemną zgodę. Badanie przeprowadzono w okresie 07.2020 – 10.2021 we współpracy z Katedrą i Kliniką Neonatologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W tabeli 13. przedstawiono charakterystykę grupy badanej.

Tabela 13 Charakterystyka noworodków

PARAMETR	-	N
Płeć	Chłopiec	25
	Dziewczynka	35
Wiek ciążowy [HBD]	28- 38	10
	38 - 41	50
Rodzaj porodu	Siłami natury	26
	Cięcie cesarskie	34
Punktacja w skali APGAR w 1. minucie	<8	10
	8 - 10	50
Masa urodzeniowa badanych noworodków [g]	Me (Q1,Q3) 3290 (2735,3615)	60

2. Materiał badawczy

Materiał do badań stanowiła krew żylna, obwodowa pobierana na antykoagulant 3,2% cytrynian sodu, w pierwszych 48 godzinach życia noworodka, pozostała po przeprowadzeniu innych, koniecznych i standardowo wykonywanych badaniach laboratoryjnych, zgodnie z obowiązującymi standardami opieki neonatologicznej. Badanie tromboelastometryczne przeprowadzono w czasie nieprzekraczającym trzech godzin od pobrania krwi.

3. Metodyka badań

Parametry badane w ramach projektu w zakresie testów EXTEM, INTEM, FIBTEM: czas krzepnięcia (CT), czas tworzenia się skrzepu (CFT), kąt alfa (α -Angle, α), spójność skrzepu w 5, 10, 20 minucie (odpowiednio A5, A10, A20), maksymalna spójność krzepnięcia (MCF) oraz maksymalna liza (ML) oznaczane były zgodnie z zaleceniami producenta, w Katedrze Patofizjologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Dodatkowo w badaniach uwzględniono CRP, które było oznaczane metodą wysokoczułą, immnoturbidymetryczną, opartą na zjawisku aglutynacji immunologicznej przy zastosowaniu analizatorów COBAS c311 i c501/502 w systemach Roche/Hitachi COBAS c oraz parametry płytkowe (PLT, MPV), które były oznaczane w analizatorach hematologicznych metodą impedancyjną w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy.

3.1 Metodyka badania tromboelastometrycznego

Zasada metody:

Po dodaniu do krwi obwodowej odpowiednich odczynników, kuwetę pomiarową umieszcza się na trzpień, który rozpoczyna wykonywanie obrotów w niewielkiej oscylacji. Obserwuje się stopniowo narastające wychylenia w zależności od istniejących sił oporu, jaki stawia ruchom rotacyjnym tworzący się skrzep. Zachodzące zmiany w zakresie aktywacji, przebiegu, retrakcji i lizy skrzepu rejestrowane są w postaci wykresu TEM. Badania przeprowadzono w wykorzystaniu tromboelastometru ROTEM Delta4000.

3.1.1 Oznaczanie parametrów testu EXTEM

Test EXTEM pozwala na monitorowanie zaburzeń w układzie zewnątrzpochodnym krzepnięcia.

Procedura analityczna:

1. Włączenie systemu ROTEM i wybranie na ekranie modułu pomiarowego. Aktywny wybrany kanał jest podświetlony na niebiesko
2. Przygotowanie powierzchni roboczej
3. Przygotowanie odczynników R-EX-TEM, L-EX-TEM oraz STAR-TEM (ogrzone do temperatury pokojowej w czasie 30 minut od wyjęcia z lodówki)
4. Wyjęcie kubka pomiarowego z pudełka oraz umieszczenie go na trzpieniu wybranej osi pomiarowej i w obszarze roboczym
5. Użycie półautomatycznej pipety. Podczas pipetowania testu wyświetlane są instrukcje pipetowania
6. Dodanie do studzienek pomiarowych odczynników R-EX-TEM, L-EX-TEM po 230 μ l oraz STAR-TEM w ilości 200 μ l
7. Dodanie 100 μ l badanej krwi obwodowej
8. Umieszczenie kubka pomiarowego na trzpień wybranej osi pomiarowej. Uchwyt na kubek jest utrzymywany w pozycji pomiarowej za pomocą magnesów
9. Zakończenie testu
10. Odczyt wyników z wykresu
11. Usunięcie zawartości materiału ze studzienek.
12. Wyczyszczenie aparatu

Ograniczenia testu:

- Niezbyt wrażliwy na łagodne niedobory czynników krzepnięcia
- Niewrażliwy na wady hemostazy pierwotnej (agregacja płytek)
- Wynik może mieścić się w granicach normy, gdy INR jest podwyższony
- Może wykazywać wartości patologiczne spowodowane obecnością bardzo wysokiego poziomu heparyny

3.1.2 Oznaczanie parametrów testu INTEM

Test INTEM pozwala na monitorowanie zaburzeń w układzie wewnątrzpochodnym krzepnięcia.

Procedura analityczna:

1. Włączenie systemu ROTEM i wybranie na ekranie modułu pomiarowego. Aktywny wybrany kanał jest podświetlony na niebiesko
2. Przygotowanie powierzchni roboczej
3. Przygotowanie odczynników S-IN-TEM oraz STAR-TEM (ogrzone do temperatury pokojowej w czasie 30 minut od wyjęcia z lodówki).
4. Wyjęcie kubka pomiarowego z pudełka oraz umieszczenie go na trzpieniu wybranej osi pomiarowej i w obszarze roboczym
5. Użycie półautomatycznej pipety. Podczas pipetowania testu wyświetlane są instrukcje pipetowania
6. Dodanie do studzienek pomiarowych odczynników S-IN-TEM oraz STAR-TEM w ilości po 200 μ l.
7. Dodanie 100 μ l badanej krwi obwodowej
8. Umieszczenie kubka pomiarowego na trzpień wybranej osi pomiarowej
9. Zakończenie testu
10. Odczyt wyników z wykresu
11. Usunięcie zawartości materiału ze studzienek
12. Wyczyszczenie aparatu

Ograniczenia testu:

- Niezbyt wrażliwy na łagodne niedobory czynnika krzepnięcia
- Niewrażliwy na wady hemostazy pierwotnej (agregacja płytek)

3.1.3 Oznaczanie parametrów testu FIBTEM

Test FIBTEM pozwala na monitorowanie zaburzeń związanych z hipofibrynogenią lub zaburzeniami polimeryzacji fibryny.

Procedura analityczna:

1. Włączenie systemu ROTEM i wybranie na ekranie modułu pomiarowego. Aktywny wybrany kanał jest podświetlony na niebiesko.
2. Przygotowanie płytki i powierzchni roboczej.
3. Przygotowanie odczynników R-EX-TEM, L-EX-TEM oraz FIB-TEM (ogrzone do temperatury pokojowej w czasie 30 minut od wyjęcia z lodówki).
4. Wyjęcie kubka pomiarowego z pudełka oraz umiejscowienie go na trzpieniu wybranej osi pomiarowej i w obszarze roboczym
5. Użycie półautomatycznej pipety. Podczas pipetowania testu wyświetlane są instrukcje pipetowania.
6. Dodanie do studzienek pomiarowych odczynników R-EX-TEM, L-EX-TEM oraz FIB-TEM w ilości 200 μ l każdy.
7. Dodanie 100 μ l badanej krwi obwodowej.
8. Umieszczenie kubka pomiarowego na trzpień wybranej osi pomiarowej.
9. Zakończenie testu
10. Odczyt wyników z wykresu
11. Usunięcie zawartości materiału ze studzienek
12. Wyczyszczenie aparatu

Ograniczenia testu:

- Na wynik pomiaru może mieć wpływ bardzo wysoki poziom heparyny
- FIBTEM reprezentuje tylko fibrynowy składnik skrzepu

4. Metody statystyczne

Opracowania statystycznego wyników dokonano z wykorzystaniem programu komputerowego STATISTICA v. 13.3 firmy Tibco.

Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono stosując następujące metody statystyczne:

- Zgodność rozkładu poszczególnych cech z rozkładem normalnym badano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Wartości zmiennych, których rozkład był zgodny z rozkładem normalnym przedstawiano w postaci średniej arytmetycznej (\bar{X}) i odchylenia standardowego ($\pm SD$). Natomiast wartości zmiennych, których rozkład różnił się znamienne od rozkładu normalnego przedstawiano w postaci mediany (Me) oraz kwartyła dolnego (Q_1) i górnego (Q_3). Wartości zmiennych skategoryzowanych przedstawiono za pomocą licznosci (N) i wartości procentowych.
- Do analizy różnic pomiędzy badanymi parametrami w poszczególnych grupach zastosowano test nieparametryczny U Manna-Whitney'a, dla zmiennych wyrażonych na skali ilościowej dla porównania dwóch grup, testu chi kwadrat dla zmiennych skategoryzowanych. W ocenie korelacji pomiędzy badanymi parametrami posłużono się współczynnikiem Spearmana (R).
- W celu jednowymiarowej oceny badanych parametrów posłużono się uogólnionym modelem liniowym (ang. *Generalized Linera Model*, GLM), natomiast w celu oceny wielowymiarowej - analizą regresji wielokrotnej (krokowej, postępującej). Uzyskany współczynnik R^2 pozwala na określenie odsetka wyjaśnianej zmienności poszczególnych parametrów. Standaryzowany współczynnik β określa siłę i kierunek zależności, a ponadto umożliwia porównanie ze sobą ważności predyktorów w modelu. Przyjmuje on wartości z zakresu (-1,1), gdzie wartości bliskie 0 oznaczają bardzo słabą zależność pomiędzy predyktorem a zmienną zależną, wartości większe od 0 sugerują, że wzrostowi wartości predyktora (zmiennej objaśniającej) towarzyszy wzrost stężenia danego parametru, natomiast wartości mniejsze od 0 – zależność w przeciwnym kierunku.

Za istotne statystycznie uznano różnice, dla wartości $p < 0,05$.

IV. WYNIKI

1.1 Charakterystyka grupy badanej pod względem cech antropometrycznych i klinicznych

W badanej grupie znajdowało się 35 noworodków płci żeńskiej (58% całej grupy) oraz 25 noworodków płci męskiej (42% całej grupy). 50 spośród badanych noworodków (83%), urodziło się o czasie pomiędzy 37 a 41 tygodniem ciąży, natomiast pozostałe 10 (17%) – przed 37. tygodniem ciąży. W badanej grupie 34 noworodki (57%) urodziły się poprzez cięcie cesarskie, natomiast 26 (43%) siłami natury. Mediana masy urodzeniowej wyniosła 3290g (Q1 2735 – Q3 3615). W celu właściwej interpretacji wpływu masy ciała, zdecydowano o uwzględnieniu masy ciała należnej, wyliczonej na podstawie siatki Fentona. Większość badanych noworodków – 53 (88% całej badanej grupy) miało prawidłową należną masę urodzeniową, natomiast 7 (12%) miało masę urodzeniową należną obniżoną, określoną jako hipotroficzną. Większość badanych noworodków – 50 (83% całej badanej grupy) uzyskało wynik w skali APGAR w zakresie 8-10 punktów, natomiast 10 (17%) uzyskało wynik niższy niż 8 punktów. Powyższe dane zostały podsumowane w tabeli 14.

Tabela 14 Parametry charakteryzujące grupę badaną

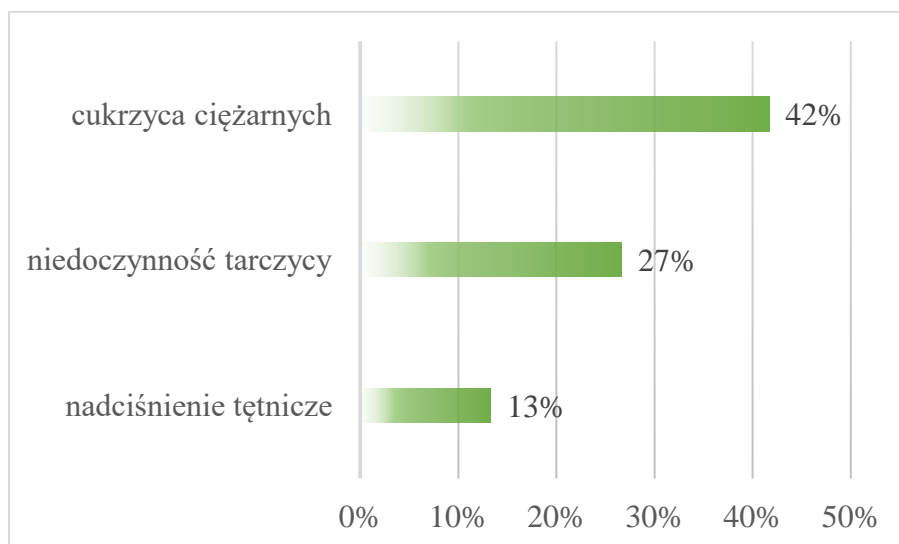
Parametr	Wartość (N/%)	
Płeć	Dziewczynka 35/58 Chłopiec 25/42	
HBD	28 1/7 – 36 6/7	10/17
	37 0/7 – 41 3/7	50/83
Rodzaj porodu	Siłami natury 26/43 Cięcie cesarskie 34/57	
Punktacja w skali APGAR w 1. minucie	<8 pkt 10/17 8-10 pkt 50/83	
Masa urodzeniowa [g] Me (Q1-Q3)	3290 (2735-3615)	
Masa urodzeniowa należna	Normotroficzna 53/88 Hipotroficzna 7/12	

N – liczba badanych noworodków; % - procent całej grupy

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

Choroby występujące u matki

Najczęściej występującą u matek badanych noworodków chorobą była cukrzyca ciężarnych – wystąpiła ona u 25 matek (42% całej grupy). Niedoczynność tarczycy występowała u 16 matek (27%), a nadciśnienie tętnicze – u 8 (13%). Dane te zostały przedstawione na rycinie 5.



% - procent całej grupy

Ryc. 5 Choroby występujące u matki

U wszystkich badanych noworodków oznaczono parametry tromboelastometryczne takie jak EXTEM, INTEM, FIBTEM. Poza badaniami tromboelastometrycznymi w analizie uwzględniono stężenie białka hsCRP, liczbę płytek krwi (PLT) oraz średnią objętość płytki krwi (MPV).

1.2 Analiza wpływu wybranych cech klinicznych i antropometrycznych na badane parametry

1.2.1 Tydzień ciąży [HBD]

hsCRP i płytki krwi

Istotnym elementem wpływającym na dojrzałość hemostazy noworodka jest wiek ciążowy, dlatego na wstępie analizy statystycznej sprawdzono, czy wiek ciążowy miał wpływ na badane parametry. Tydzień ciąży nie różnicował badanych noworodków pod względem liczby płytek oraz średniej objętości płytki. Noworodki urodzone przed 37. tygodniem ciąży miały natomiast niższe (na granicy istotności statystycznej) stężenie białka C-reaktywnego (Me = 2,30 mg/l) w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie (Me = 4,54, p = 0,049). Dane te zostały przedstawione w tabeli 15.

Tabela 15 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od tygodnia ciąży

Zmienna	HBD	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	<37	10	0,94	2,30	2,67	0,049
	37-41	50	2,30	4,54	7,74	
PLT [tys/ μ l]	<37	10	198,00	223,00	270,00	0,069
	37-41	50	217,00	277,00	300,00	
MPV [fL]	<37	10	9,90	10,55	10,70	0,284
	37-41	50	9,70	10,10	10,60	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

Parametry TEM

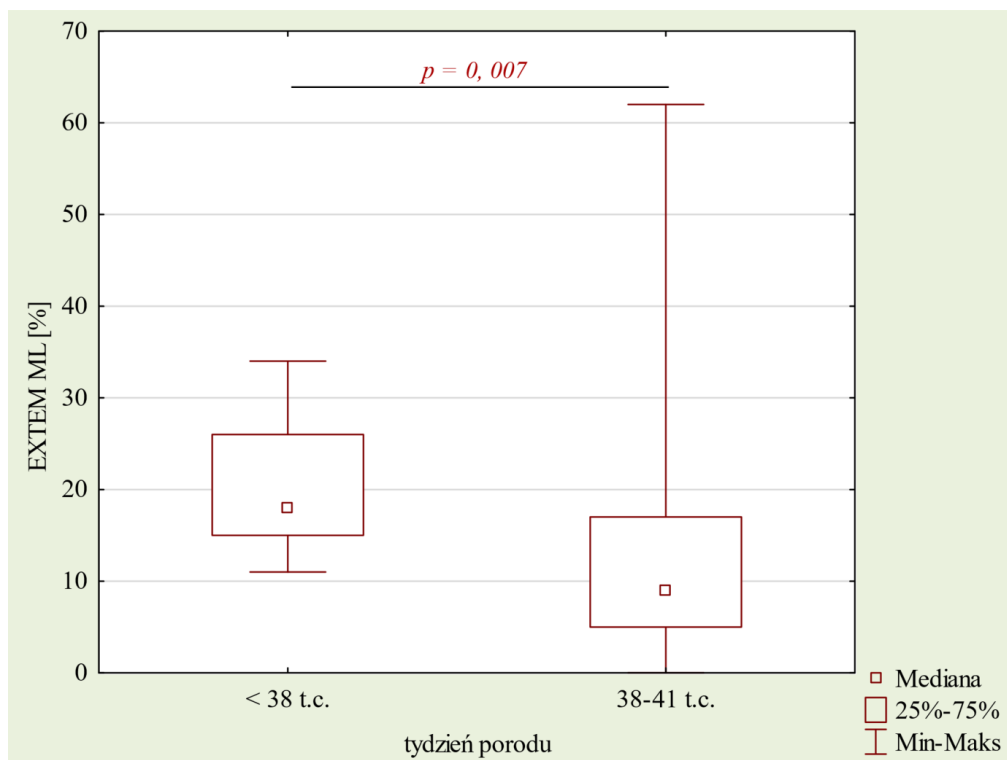
Test EXTEM

Spośród parametrów EXTEM jedynie wartości parametru EXTEM ML, który jest wykładnikiem aktywności fibrynolitycznej, były różne w zależności od tygodnia ciąży. Noworodki urodzone przed 37. tygodniem ciąży miały istotnie wyższe wyniki tego parametru (Me = 18,00%) w porównaniu z noworodkami urodzonymi pomiędzy 37 a 41 tygodniem ciąży (Me = 9,00%, p = 0,007). Porównanie parametrów EXTEM pomiędzy noworodkami urodzonymi przedwcześnie i tymi urodzonymi o czasie zostało przedstawione w tabeli 16., natomiast porównanie wyników EXTEM ML w zależności od tygodnia ciąży zilustrowano graficznie na rycinie 6.

Tabela 16 Porównanie parametrów EXTEM u noworodków urodzonych przed 37 HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD

Zmienna	HBD	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	<37	10	53,00	76,00	89,00	0,807
	37-41	50	60,00	69,00	78,00	
EXTEM CFT [s]	<37	10	113,00	152,50	178,00	0,383
	37-41	50	96,00	115,00	155,00	
EXTEM alfa [stopień]	<37	10	58,00	64,50	68,00	0,405
	37-41	50	61,00	67,00	71,00	
EXTEM A5 [mm]	<37	10	28,00	33,00	43,00	0,428
	37-41	50	31,00	38,00	42,00	
EXTEM A10 [mm]	<37	10	38,00	44,00	52,00	0,372
	37-41	50	42,00	49,00	53,00	
EXTEM A20 [mm]	<37	10	45,00	50,50	58,00	0,303
	37-41	50	49,00	56,00	59,00	
EXTEM MCF [mm]	<37	10	48,00	49,50	56,00	0,121
	37-41	50	51,00	58,00	61,00	
EXTEM ML [%]	<37	10	15,00	18,00	26,00	0,007
	37-41	50	5,00	9,00	17,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył



Ryc. 6 Porównanie parametru EXTEM ML u noworodków urodzonych przed 37. HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD

Test INTEM

Parametry opisujące INTEM nie różniły się istotnie w zależności od tygodnia ciąży. Porównanie wyników uzyskanych u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży i pomiędzy 37 a 41 tygodniem ciąży zostały przedstawione w tabeli 17.

Tabela 17 Porównanie parametrów INTEM u noworodków urodzonych przed 37. HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD

Zmienna	HBD	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	<37	10	227,00	260,00	278,00	0,066
	37-41	50	195,00	227,00	269,00	
INTEM CFT [s]	<37	10	80,00	121,00	152,00	0,930
	37-41	50	81,00	112,50	142,00	
INTEM alfa [stopień]	<37	10	63,00	67,50	74,00	0,807
	37-41	50	63,00	68,00	74,00	
INTEM A5 [mm]	<37	10	36,00	40,50	45,00	0,718
	37-41	50	34,00	39,00	44,00	
INTEM A10 [mm]	<37	10	45,00	49,50	52,00	0,646
	37-41	50	44,00	51,00	54,00	
INTEM A20 [mm]	<37	10	52,00	54,50	58,00	0,362
	37-41	50	52,00	58,50	61,00	
INTEM MCF [mm]	<37	10	47,00	55,00	58,00	0,107
	37-41	50	53,00	60,50	62,00	
INTEM ML [%]	<37	10	5,00	10,00	12,00	0,352
	37-41	50	5,00	7,00	10,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Test FIBTEM

Parametry FIBTEM nie różniły się pomiędzy noworodkami urodzonymi przedwcześnie i noworodkami urodzonymi o czasie, co zostało zilustrowane w tabeli 18.

Tabela 18 Porównanie parametrów FIBTEM u noworodków urodzonych przed 37. HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD

Zmienna	HBD	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	<37	10	45,00	52,00	122,00	0,500
	37-41	50	51,00	58,00	75,00	
FIBTEM alfa [stopień]	<37	10	264,00	264,00	264,00	0,632
	37-41	50	92,00	216,00	244,00	
FIBTEM A5 [mm]	<37	10	4,00	8,00	10,00	0,153
	37-41	50	8,00	10,00	12,00	
FIBTEM A10 [mm]	<37	10	6,00	9,00	12,00	0,126
	37-41	50	9,00	11,50	14,00	
FIBTEM A20 [mm]	<37	10	8,00	10,00	13,00	0,102
	37-41	50	11,00	13,00	15,00	
FIBTEM MCF [mm]	<37	10	9,00	10,50	13,00	0,126
	37-41	50	11,00	13,50	16,00	
FIBTEM ML [%]	<37	10	0,00	0,00	0,00	0,341
	37-41	50	0,00	0,00	5,00	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

Parametry TEM w całej grupie badanej

Podsumowując powyższe porównania parametrów EXTEM, INTEM oraz FIBTEM należy podkreślić, że jedynie wartości parametru EXTEM ML były różne w zależności od tygodnia ciąży. Noworodki urodzone przed 37. tygodniem ciąży miały istotnie wyższe wyniki tego parametru w porównaniu z noworodkami urodzonymi pomiędzy 37 a 41 tygodniem ciąży. W związku z brakiem stwierdzonych różnic w pozostałych parametrach między noworodkami urodzonymi przedwcześnie, a noworodkami donoszonymi, w kolejnych etapach analizy statystycznej obydwie grupy traktowano jako całość. W tabelach 19-21. przedstawiono wartości analizowanych parametrów testów EXTEM, INTEM oraz FIBTEM badanej grupy.

Test EXTEM

W tabeli 19. zestawiono wartości oznaczonych parametrów testu EXTEM badanej grupy. Dane są wyrażone jako mediana (Me) oraz dolny (Q1) i górny (Q3) kwartył.

Tabela 19 Charakterystyka testu EXTEM w całej grupie badanej

Zmienna	Q1	Me	Q3
EXTEM CT [s]	60,00	70,50	81,00
EXTEM CFT [s]	99,00	115,50	167,00
EXTEM alfa [stopień]	60,00	67,00	70,00
EXTEM A5 [mm]	30,00	38,00	42,00
EXTEM A10 [mm]	40,50	48,50	52,50
EXTEM A20 [mm]	47,00	56,00	59,00
EXTEM MCF [mm]	48,50	57,50	61,00
EXTEM ML [%]	6,00	9,50	24,50

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Test INTEM

W tabeli 20. zestawiono wartości analizowanych parametrów testu INTEM badanej grupy. Dane są wyrażone jako mediana (Me) oraz dolny (Q1) i górny (Q3) kwartył.

Tabela 20 Charakterystyka testu INTEM w całej grupie badanej

Zmienna	Q1	Me	Q3
INTEM CT [s]	202,00	232,00	273,00
INTEM CFT [s]	80,50	115,50	147,00
INTEM alfa [stopień]	63,00	68,00	74,00
INTEM A5 [mm]	34,50	39,00	44,00
INTEM A10 [mm]	44,50	50,50	54,00
INTEM A20 [mm]	52,00	57,50	61,00
INTEM MCF [mm]	52,50	59,00	62,00
INTEM ML [%]	5,00	7,00	10,00

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Test FIBTEM

W tabeli 21. zestawiono wartości badanych parametrów testu FIBTEM badanej grupy. Dane są wyrażone jako mediana (Me) oraz dolny (Q1) i górny (Q3) kwartył.

Tabela 21 Charakterystyka testu FIBTEM w całej grupie badanej

Zmienna	Q1	Me	Q3
FIBTEM CT [s]	51,00	58,00	77,50
FIBTEM alfa [stopień]	59,50	66,00	69,00
FIBTEM A5 [mm]	7,50	10,00	12,00
FIBTEM A10 [mm]	9,00	11,00	14,00
FIBTEM A20 [mm]	10,00	12,00	15,00
FIBTEM MCF [mm]	10,00	13,00	16,00
FIBTEM ML [%]	0,00	0,00	5,00

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

1.2.2 Płeć

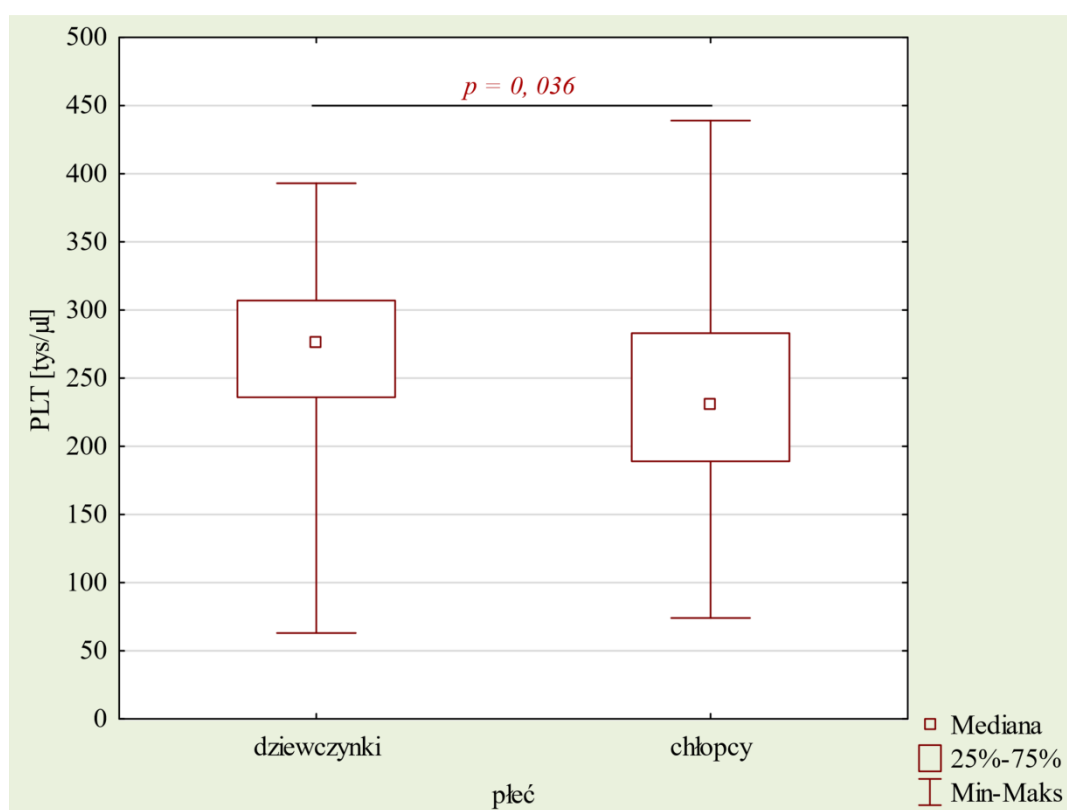
hsCRP i płytki krwi

W badanej grupie, dziewczynki miały istotnie wyższe wyniki w zakresie liczby płytek krwi (Me = 277,00 tys/ μ l) w porównaniu z chłopcami (Me = 231 tys/ μ l, $p = 0,037$). Stężenie białka C-reaktywnego i średnia objętość płytki przyjmowały zbliżone wartości u dziewczynek i chłopców. Wartości powyższych parametrów zostały podsumowane w tabeli 22. i zilustrowane graficznie na rycinie 7.

Tabela 22 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od płci.

Zmienna	Płeć	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	dziewczynki	35	2,30	3,74	7,74	0,929
	chłopcy	25	1,54	2,85	6,48	
PLT [tys/ μ l]	dziewczynki	35	236,00	277,00	307,00	0,037
	chłopcy	25	189,00	231,00	283,00	
MPV [fL]	dziewczynki	35	9,40	10,10	10,60	0,396
	chłopcy	25	9,80	10,20	11,30	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył



Ryc. 7 Porównanie ilości płytek krwi u dziewczynek i chłopców

Parametry TEM

Test EXTEM

Tabela 23. przedstawia porównanie wyników uzyskanych u dziewczynek i chłopców. Parametry opisujące EXTEM nie różniły się istotnie w zależności od płci.

Tabela 23 Porównanie wyników EXTEM u dziewczynek i chłopców

Zmienna	Płeć	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	dziewczynki	35	60,00	71,00	84,00	0,438
	chłopcy	25	60,00	65,00	77,00	
EXTEM CFT [s]	dziewczynki	35	96,00	120,00	168,00	0,789
	chłopcy	25	102,00	114,00	166,00	
EXTEM alfa [stopień]	dziewczynki	35	59,00	67,00	71,00	0,710
	chłopcy	25	62,00	67,00	69,00	
EXTEM A5 [mm]	dziewczynki	35	30,00	38,00	42,00	0,835
	chłopcy	25	29,00	38,00	41,00	
EXTEM A10 [mm]	dziewczynki	35	41,00	48,00	53,00	0,721
	chłopcy	25	29,00	38,00	41,00	
EXTEM A20 [mm]	dziewczynki	35	49,00	56,00	60,00	0,743
	chłopcy	25	46,00	56,00	59,00	
EXTEM MCF [mm]	dziewczynki	35	48,00	57,00	61,00	0,976
	chłopcy	25	49,00	58,00	61,00	
EXTEM ML [%]	dziewczynki	35	8,00	11,00	28,00	0,155
	chłopcy	25	5,00	8,00	18,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

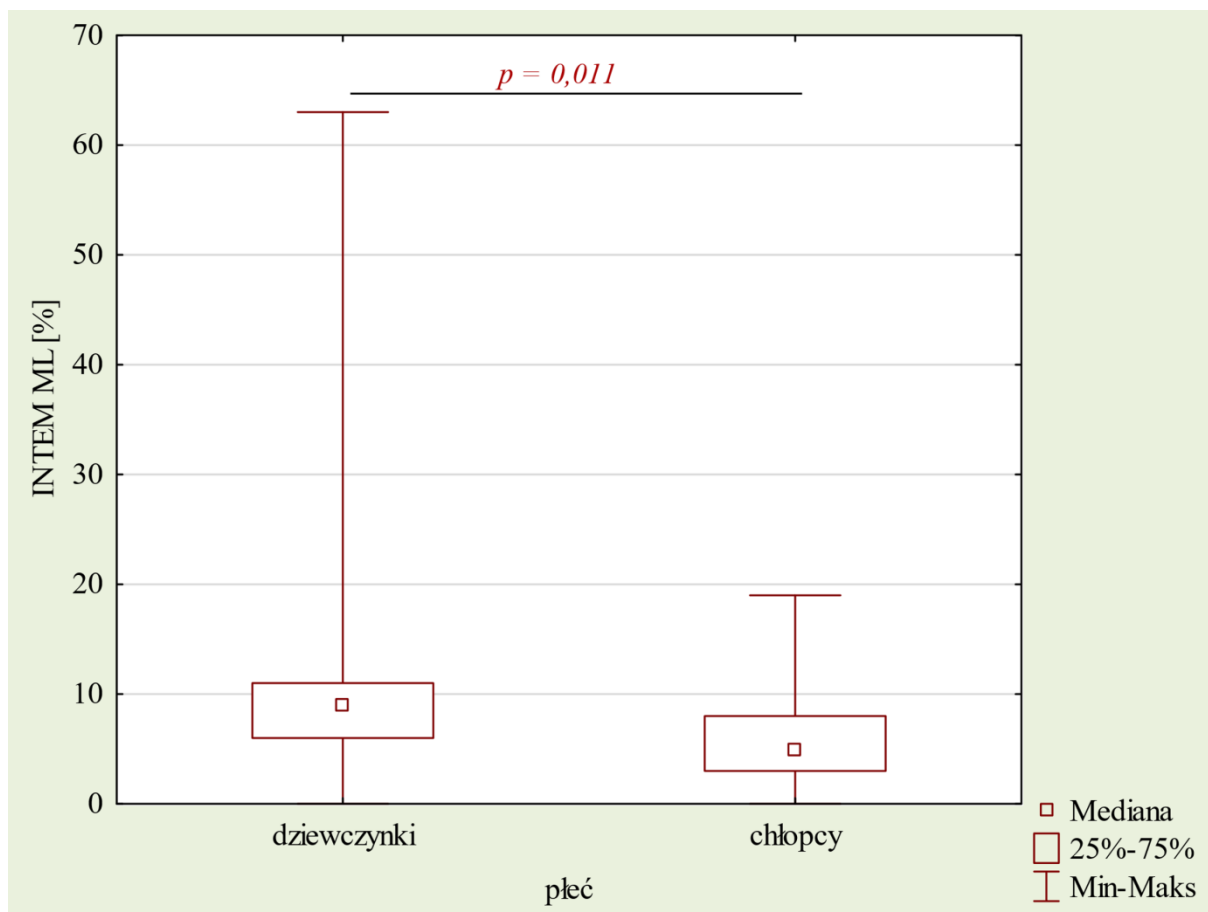
Test INTEM

Spośród parametrów INTEM istotnie wyższe wartości zaobserwowano w zakresie parametru INTEM ML u dziewczynki (Me = 9,00%) w porównaniu z chłopcami (Me = 5,00%, p = 0,011). Pozostałe parametry miały zbliżone wartości u obu płci (tabela 24. i rycina 8).

Tabela 24 Porównanie wyników INTEM u dziewczynki i chłopców

Zmienna	Płeć	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	dziewczynki	35	198,00	227,00	268,00	0,412
	chłopcy	25	206,00	240,00	277,00	
INTEM CFT [s]	dziewczynki	35	79,00	107,00	142,00	0,238
	chłopcy	25	85,00	123,00	152,00	
INTEM alfa [stopień]	dziewczynki	35	63,00	69,00	74,00	0,188
	chłopcy	25	63,00	66,00	73,00	
INTEM A5 [mm]	dziewczynki	35	36,00	40,00	45,00	0,215
	chłopcy	25	33,00	39,00	43,00	
INTEM A10 [mm]	dziewczynki	35	47,00	51,00	55,00	0,173
	chłopcy	25	43,00	50,00	53,00	
INTEM A20 [mm]	dziewczynki	35	54,00	58,00	61,00	0,220
	chłopcy	25	50,00	55,00	60,00	
INTEM MCF [mm]	dziewczynki	35	55,00	59,00	62,00	0,484
	chłopcy	25	52,00	59,00	62,00	
INTEM ML [%]	dziewczynki	35	6,00	9,00	11,00	0,011
	chłopcy	25	3,00	5,00	8,00	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl



Ryc. 8 Porównanie parametru INTEM ML u dziewczynek i chłopców

Test FIBTEM

Tabela 25. przedstawia porównanie wyników uzyskanych u dziewczynek i chłopców. Parametry opisujące FIBTEM nie różniły się istotnie w zależności od płci.

Tabela 25 Porównanie wyników FIBTEM u dziewczynek i chłopców

Zmienna	Płeć	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	dziewczynki	35	48,00	58,00	75,00	0,561
	chłopcy	25	53,00	59,00	81,00	
FIBTEM alfa [stopień]	dziewczynki	35	58,00	66,00	69,00	0,688
	chłopcy	25	62,00	66,00	68,00	
FIBTEM A5 [mm]	dziewczynki	35	8,00	10,00	12,00	0,363
	chłopcy	25	7,00	9,00	13,00	
FIBTEM A10 [mm]	dziewczynki	35	9,00	12,00	14,00	0,226
	chłopcy	25	8,00	10,00	13,00	
FIBTEM A20 [mm]	dziewczynki	35	11,00	13,00	16,00	0,147
	chłopcy	25	9,00	11,00	14,00	
FIBTEM MCF [mm]	dziewczynki	35	10,00	13,00	16,00	0,226
	chłopcy	25	10,00	11,00	15,00	
FIBTEM ML [%]	dziewczynki	35	0,00	0,00	5,00	0,789
	chłopcy	25	10,00	11,00	15,00	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

1.2.3 Droga porodu

hsCRP i płytki krwi

Stężenia białka C-reaktywnego, liczba płytek i średnia objętość płytki nie różniły się w zależności od drogi porodu, co zostało podsumowane w tabeli 26.

Tabela 26 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od drogi porodu

Zmienna	Droga porodu	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	CC	34	1,54	3,64	6,44	0,609
	SN	26	2,41	3,75	7,74	
PLT [tys/ μ l]	CC	34	198,00	244,00	295,00	0,103
	SN	26	236,00	280,50	308,00	
MPV [fL]	CC	34	9,90	10,20	10,60	0,055
	SN	26	9,20	9,90	10,50	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Parametry TEM

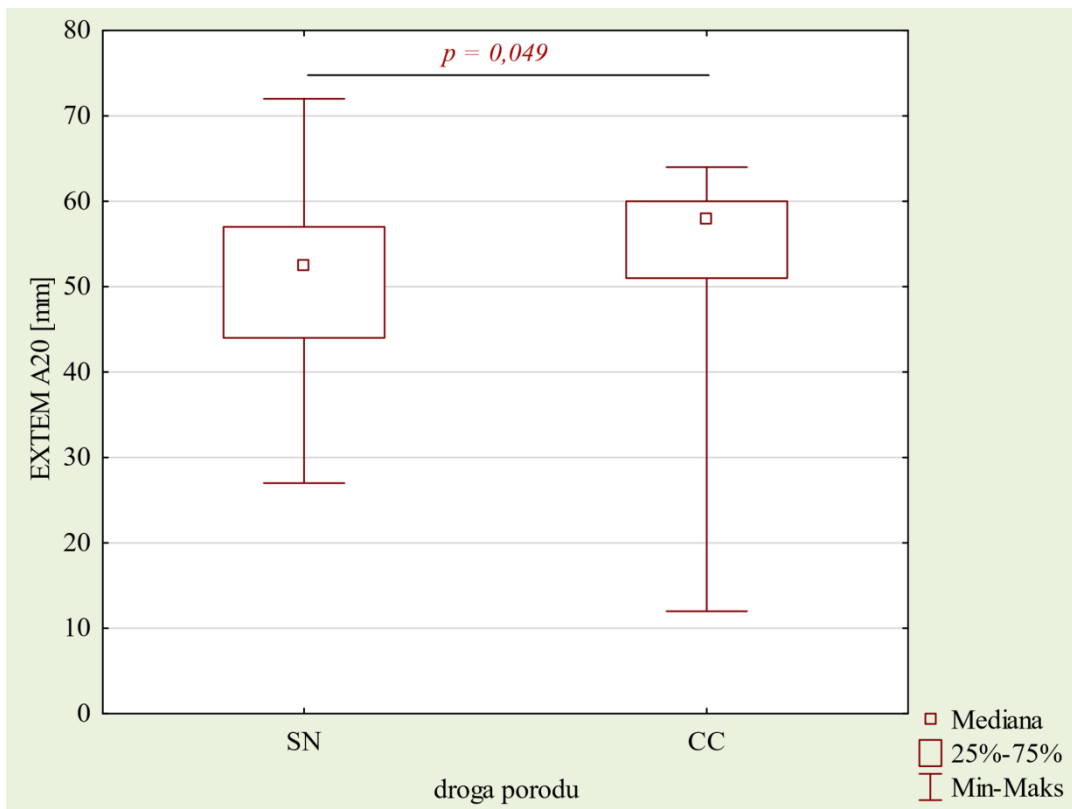
Test EXTEM

Spośród parametrów EXTEM istotne różnice w zależności od drogi porodu zaobserwowano w odniesieniu do parametrów: EXTEM A20 oraz EXTEM MCF. Noworodki urodzone przez cięcie cesarskie miały wyższe wyniki parametrów EXTEM A20 i EXTEM MCF w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury (odpowiednio Me = 58,00 vs. 52,50 mm, $p = 0,049$ oraz Me = 59,00 vs. 53,50 mm, $p = 0,046$), wyniki na granicy istotności statystycznej. Dane te zostały przedstawione w tabeli 27. i na rycinach 9. i 10.

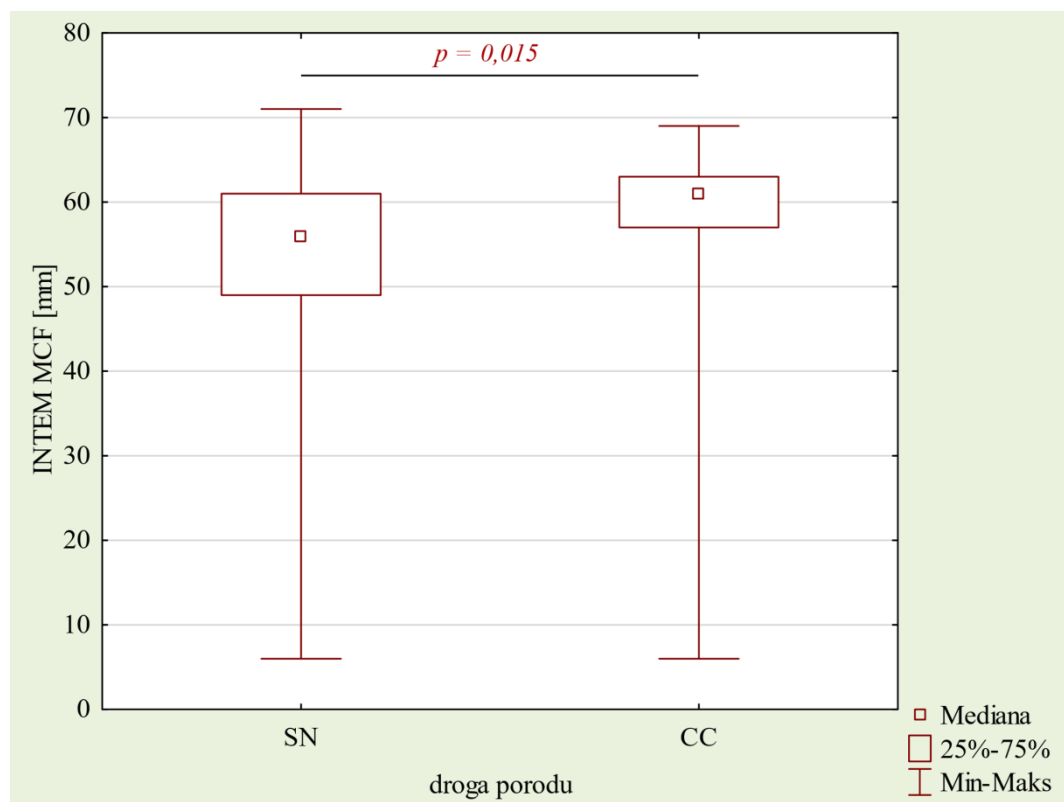
Tabela 27 Porównanie parametrów EXTEM w zależności od drogi porodu

Zmienna	Droga porodu	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	CC	34	57,00	64,00	77,00	0,109
	SN	26	64,00	75,00	84,00	
EXTEM CFT [s]	CC	34	96,00	113,00	147,00	0,139
	SN	26	110,00	137,00	192,00	
EXTEM alfa [stopień]	CC	34	62,00	67,50	71,00	0,106
	SN	26	58,00	64,00	68,00	
EXTEM A5 [mm]	CC	34	33,00	40,00	43,00	0,057
	SN	26	27,00	34,50	39,00	
EXTEM A10 [mm]	CC	34	43,00	50,50	53,00	0,057
	SN	26	37,00	46,00	50,00	
EXTEM A20 [mm]	CC	34	51,00	58,00	60,00	0,049
	SN	26	44,00	52,50	57,00	
EXTEM MCF [mm]	CC	34	52,00	59,00	61,00	0,046
	SN	26	47,00	53,50	58,00	
EXTEM ML [%]	CC	34	6,00	11,50	26,00	0,491
	SN	26	6,00	8,50	23,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył



Ryc. 9 Porównanie rozkładów wartości parametru EXTEM A20 w zależności od drogi porodu



Ryc. 10 Porównanie rozkładów wartości parametru EXTEM MCF w zależności od drogi porodu

Test INTEM

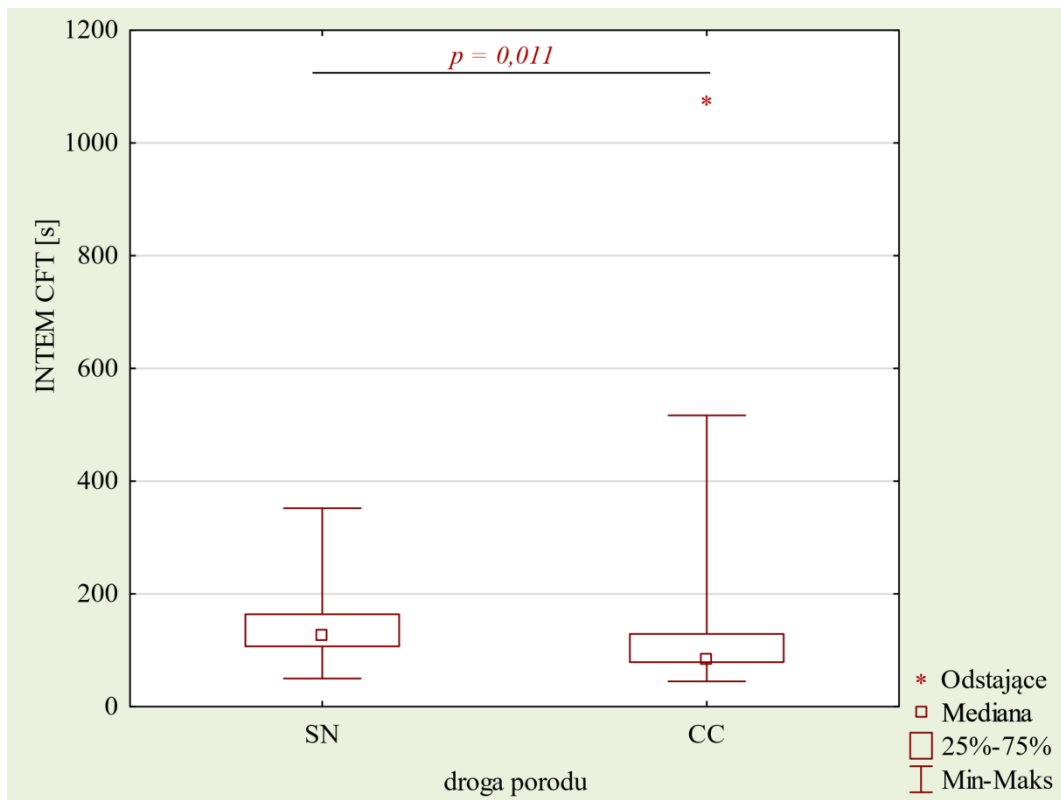
Noworodki urodzone poprzez cięcie cesarskie miały istotnie krótszy czas tworzenia skrzepu, wyrażony jako parametr INTEM CFT, w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury (Me: 86,50s vs. 128,50s, $p = 0,011$). U noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie parametry takie jak kąt alfa, A5, A10, A20, MCF wskazują na szybszą dynamikę tworzenia skrzepu drogą wewnątrzpochodną, w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury. Odpowiednio (Me = 72,50 stopnia vs. 65,50 stopnia, $p = 0,013$), (Me = 43,00 mm vs. 37,50 mm, $p = 0,017$), (Me = 52,50 mm vs. 49,5 mm, $p = 0,030$), (Me = 59,00 mm vs. 56,00 mm, $p = 0,029$), (Me = 61,00 mm vs. 56,00 mm, $p = 0,015$).

Powyższe wartości zebrano w tabeli 28. i zilustrowano graficznie na rycinach 11-16.

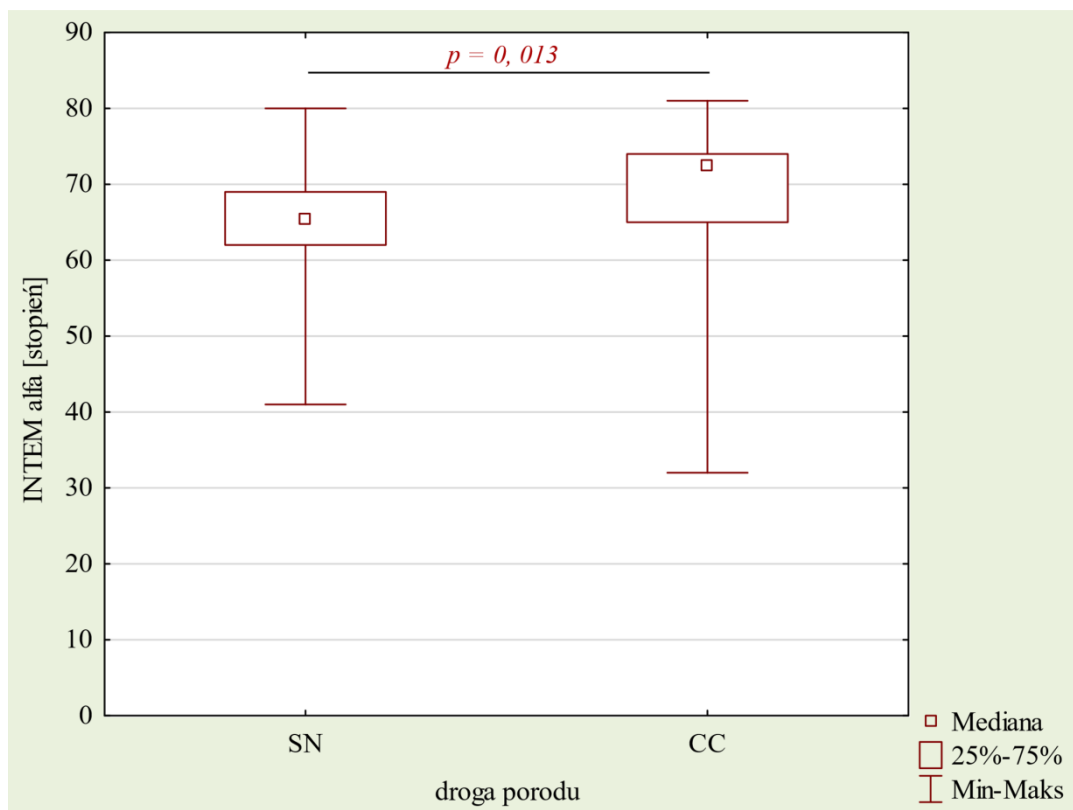
Tabela 28 Porównanie parametrów INTEM w zależności od drogi porodu

Zmienna	Droga porodu	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	CC	34	188,00	227,00	269,00	0,198
	SN	26	207,00	235,00	282,00	
INTEM CFT [s]	CC	34	79,00	86,50	129,00	0,011
	SN	26	107,00	128,50	164,00	
INTEM alfa [stopień]	CC	34	65,00	72,50	74,00	0,013
	SN	26	62,00	65,50	69,00	
INTEM A5 [mm]	CC	34	36,00	43,00	45,00	0,017
	SN	26	29,00	37,50	40,00	
INTEM A10 [mm]	CC	34	47,00	52,50	56,00	0,030
	SN	26	40,00	49,50	51,00	
INTEM A20 [mm]	CC	34	54,00	59,00	62,00	0,029
	SN	26	48,00	56,00	58,00	
INTEM MCF [mm]	CC	34	57,00	61,00	63,00	0,015
	SN	26	49,00	56,00	61,00	
INTEM ML [%]	CC	34	3,00	7,00	11,00	0,912
	SN	26	5,00	7,00	9,00	

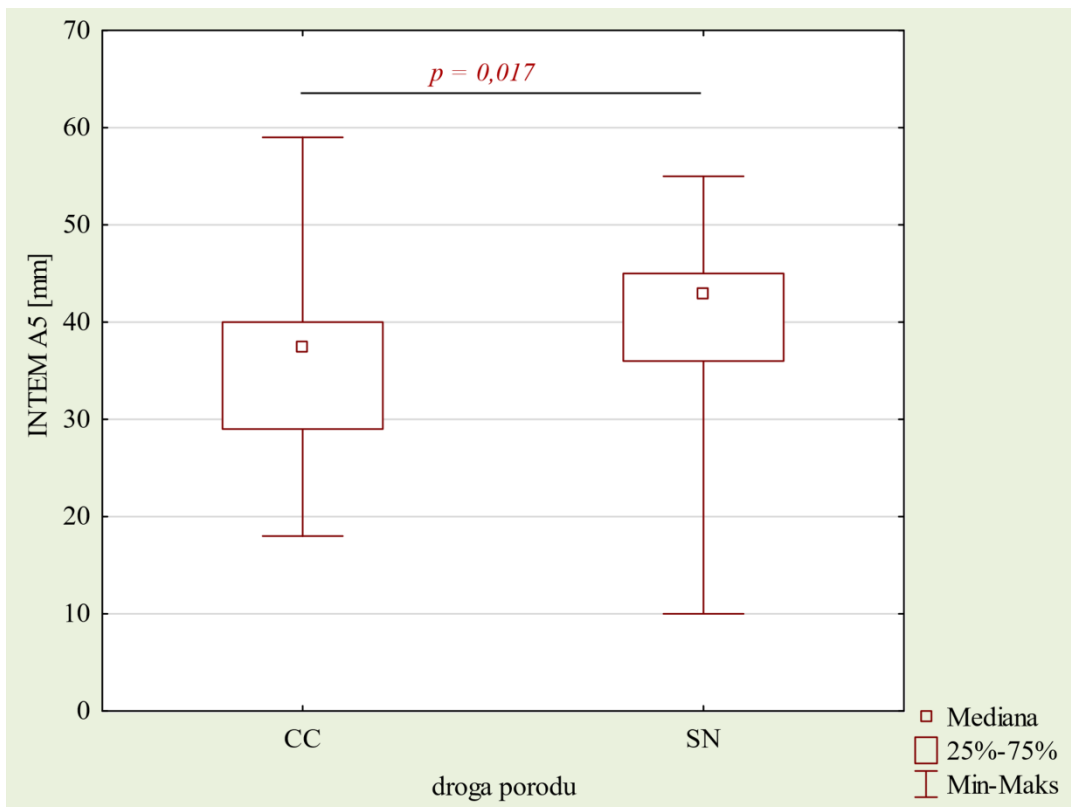
Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył



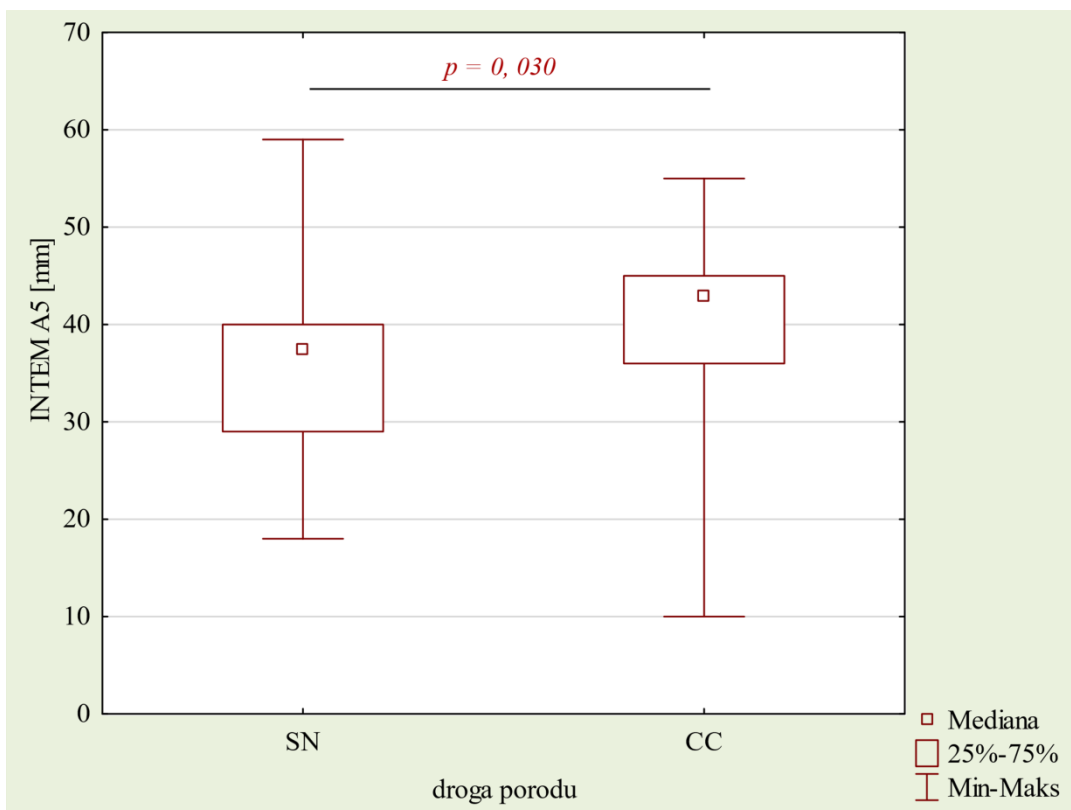
Ryc. 11 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM CFT w zależności od drogi porodu



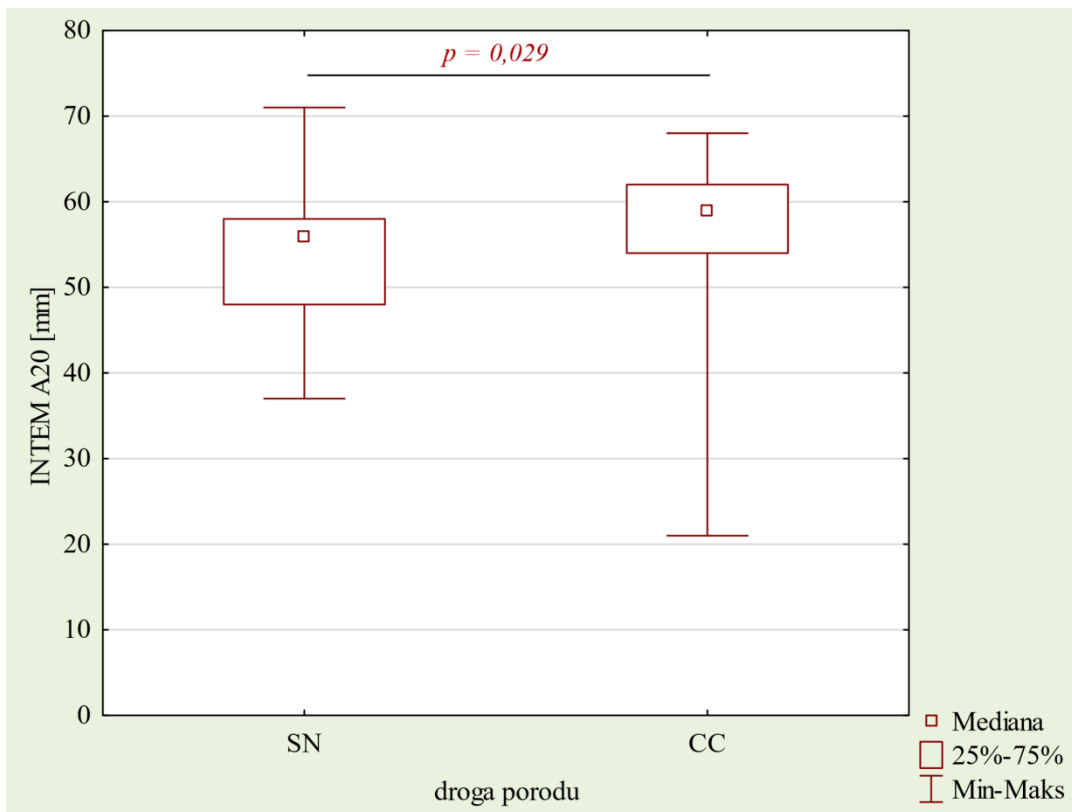
Ryc. 12 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM alfa w zależności od drogi porodu



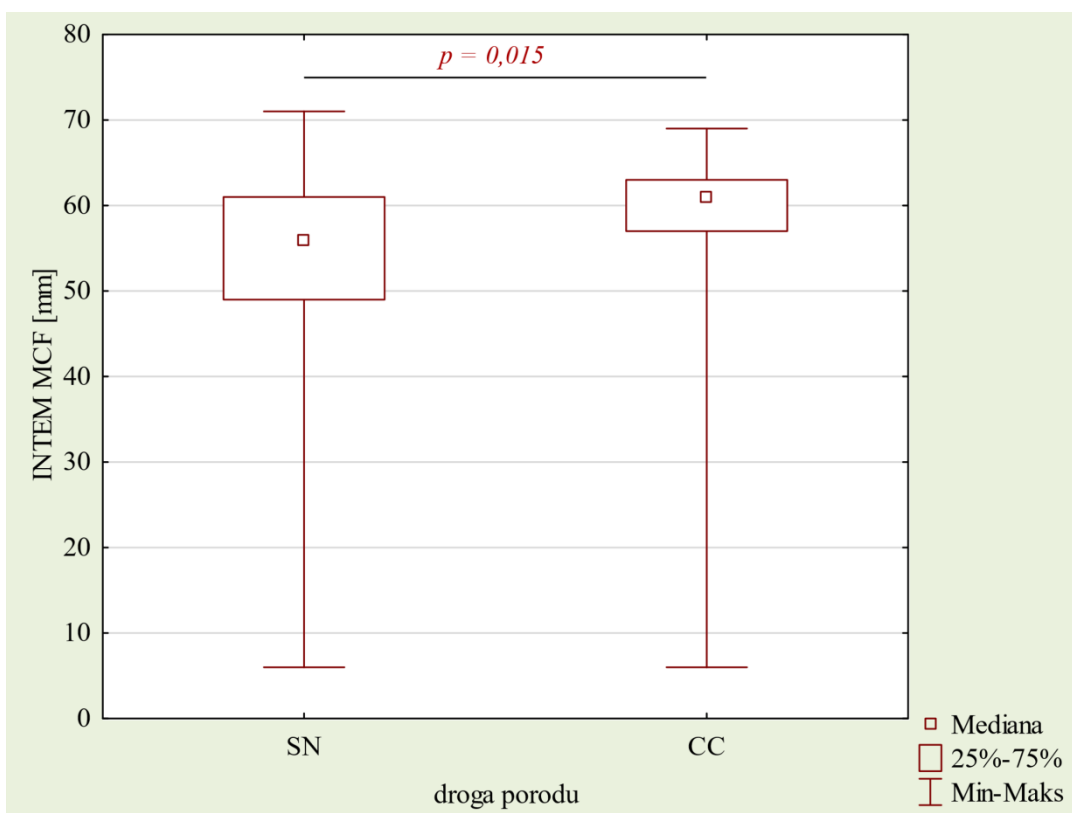
Ryc. 13 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM A5 w zależności od drogi porodu



Ryc. 14 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM A10 w zależności od drogi porodu



Ryc. 15 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM A20 w zależności od drogi porodu



Ryc. 16 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM MCF w zależności od drogi porodu

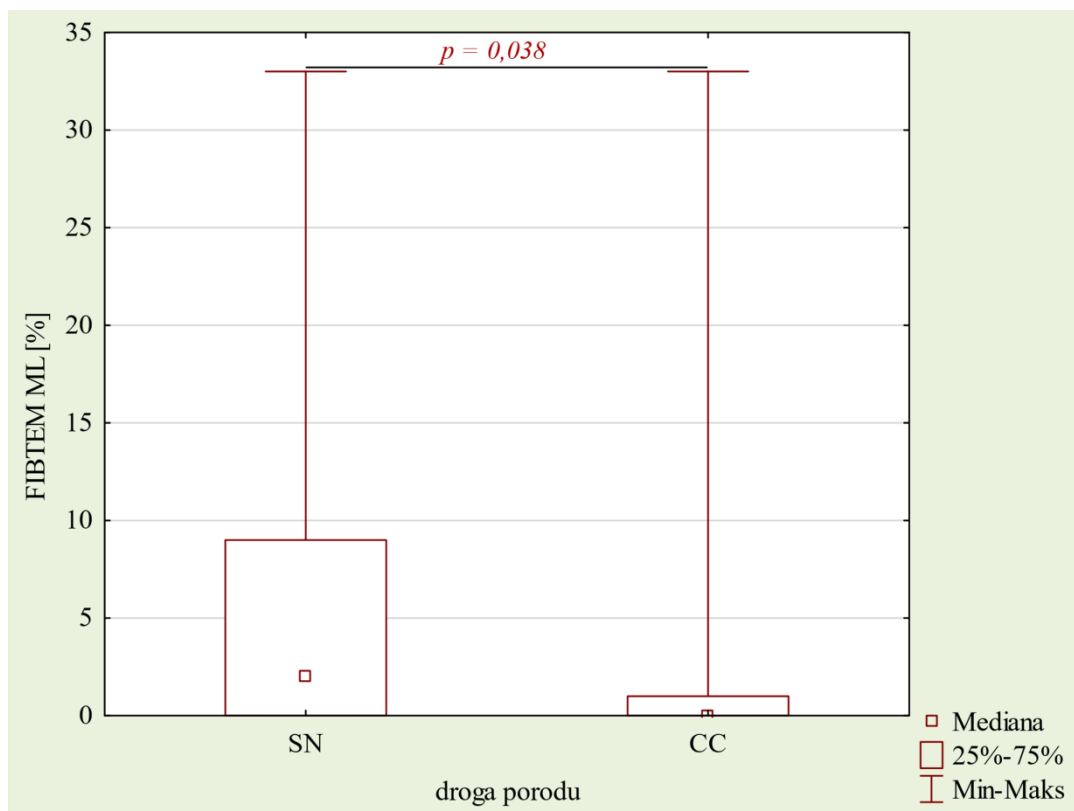
Test FIBTEM

U noworodków urodzonych siłami natury występowała szybsza aktywacja lizy skrzepu, o czym świadczy wartość parametru FIBTEM ML, w porównaniu z noworodkami urodzonymi przez cięcie cesarskie (Me = 2,00% vs. 0,00%, p = 0,038). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 29. i zobrazowane na rycinie 17.

Tabela 29 Porównanie parametrów FIBTEM w zależności od drogi porodu

Zmienna	Droga porodu	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	CC	34	51,00	57,00	66,00	0,436
	SN	26	51,00	61,00	81,00	
FIBTEM alfa [stopień]	CC	34	60,00	66,00	69,00	0,912
	SN	26	59,00	66,00	69,00	
FIBTEM A5 [mm]	CC	34	8,00	10,50	13,00	0,262
	SN	26	7,00	9,00	11,00	
FIBTEM A10 [mm]	CC	34	9,00	12,00	14,00	0,331
	SN	26	8,00	10,00	13,00	
FIBTEM A20 [mm]	CC	34	10,00	13,50	16,00	0,386
	SN	26	9,00	12,00	14,00	
FIBTEM MCF [mm]	CC	34	11,00	14,00	16,00	0,510
	SN	26	10,00	13,00	15,00	
FIBTEM ML [%]	CC	34	0,00	0,00	1,00	0,038
	SN	26	0,00	2,00	9,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył



Ryc. 17 Porównanie rozkładów wartości parametru FIBTEM ML w zależności od drogi porodu

1.2.4 Masa urodzeniowa

hsCRP i płytki krwi

Nie zaobserwowano istotnych korelacji masy urodzeniowej ze stężeniami białka C-reaktywnego, liczbą płytek krwi ani średnią objętością płytki (tabela 30).

Tabela 30 Korelacje masy urodzeniowej ze stężeniami białka C-reaktywnego, liczbą płytek krwi i średnią objętością płytki w badanej grupie

Zmienna	Masa urodzeniowa [g]	
	R	p
hsCRP [mg/l]	0,224	0,085
PLT [tys/ μ l]	0,202	0,122
MPV [fl]	-0,230	0,077

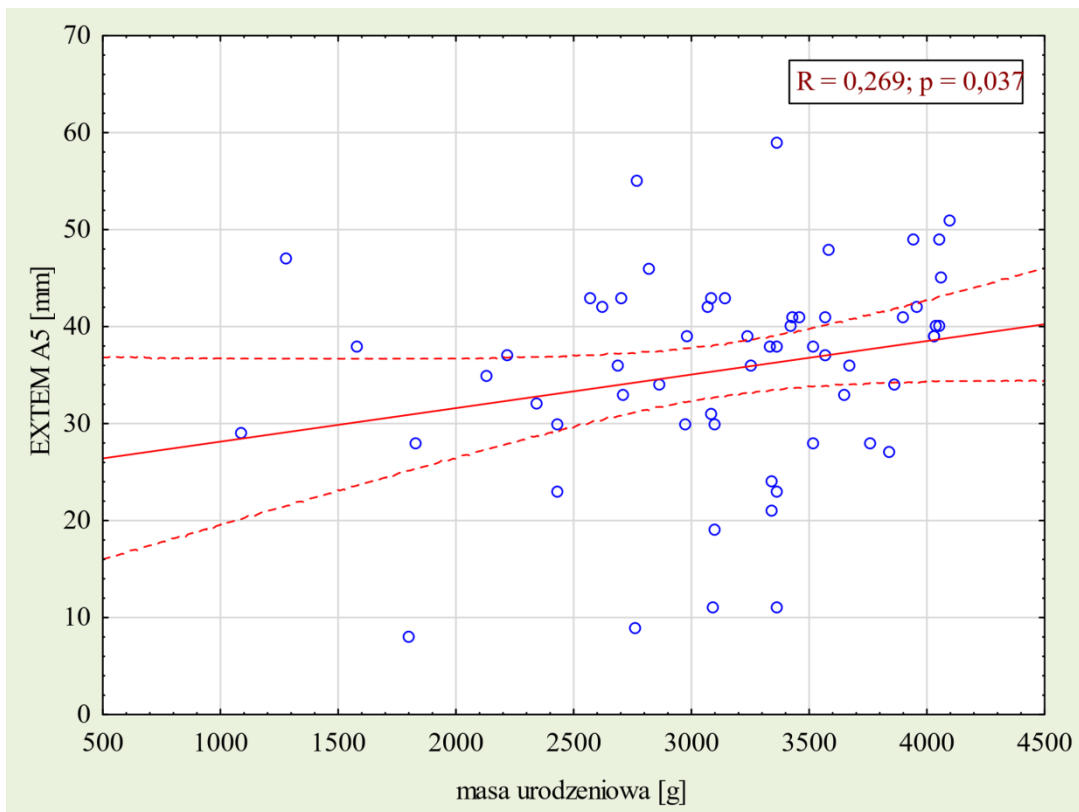
Parametry TEM

Test EXTEM

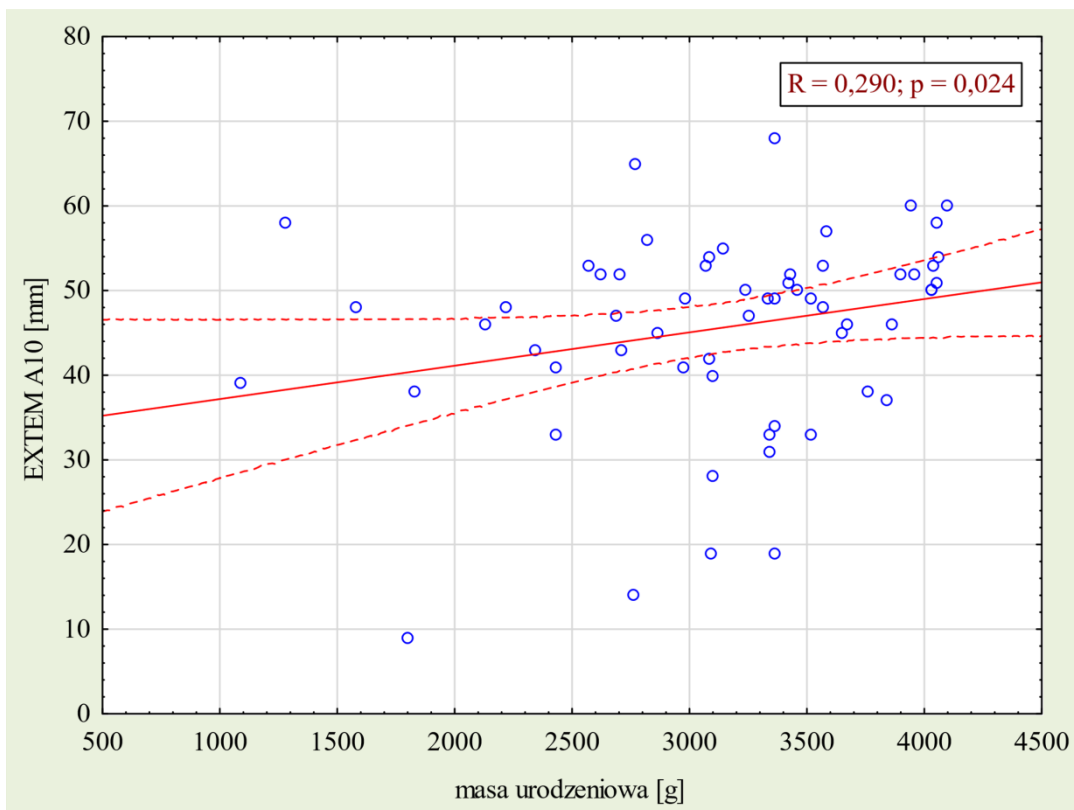
W odniesieniu do parametrów z grupy EXTEM, analiza korelacji wykazała istotne, dodatnie korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrami: EXTEM A5 (R = 0,269, p = 0,037), EXTEM A10 (R = 0,290, p = 0,024), EXTEM A20 (R = 0,307, p = 0,017) oraz EXTEM MCF (R = 0,342, p = 0,007). Dane te zostały przedstawione w tabeli 31. oraz na rycinach 18-21.

Tabela 31 Korelacje masy urodzeniowej z wynikami parametrów EXTEM badanej grupie

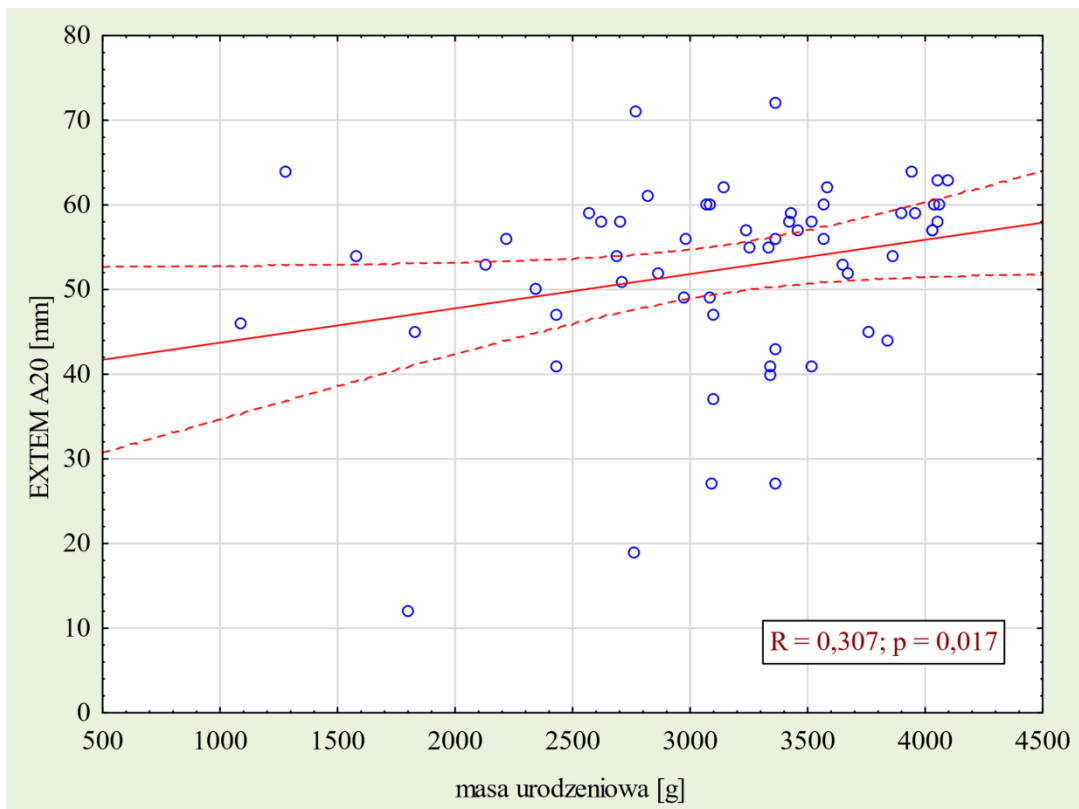
Zmienna	Masa urodzeniowa [g]	
	R	p
EXTEM CT [s]	-0,023	0,860
EXTEM CFT [s]	-0,263	0,052
EXTEM alfa [stopień]	0,233	0,073
EXTEM A5 [mm]	0,269	0,037
EXTEM A10 [mm]	0,290	0,024
EXTEM A20 [mm]	0,307	0,017
EXTEM MCF [mm]	0,342	0,007
EXTEM ML [%]	-0,170	0,194



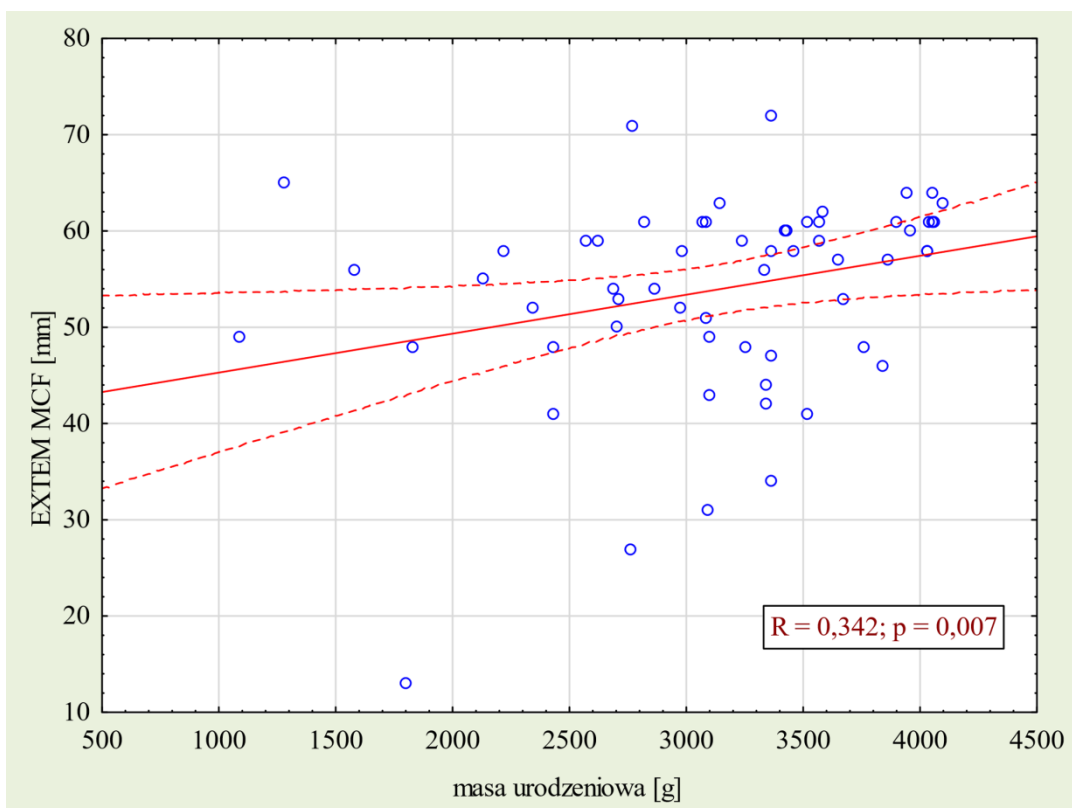
Ryc. 18 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM A5



Ryc. 19 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM A10



Ryc. 20 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM A20



Ryc. 21 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM MCF

Test INTEM

Nie zaobserwowano istotnych korelacji masy urodzeniowej z wynikami parametrów INTEM (tabela 32).

Tabela 32 Korelacje masy urodzeniowej z wynikami parametrów INTEM badanej grupie

Zmienna	Masa urodzeniowa [g]	
	R	p
INTEM CT [s]	-0,319	0,063
INTEM CFT [s]	-0,076	0,566
INTEM alfa [stopień]	0,081	0,539
INTEM A5 [mm]	0,091	0,488
INTEM A10 [mm]	0,173	0,187
INTEM A20 [mm]	0,208	0,111
INTEM MCF [mm]	0,287	0,066
INTEM ML [%]	0,074	0,574

Test FIBTEM

Nie zaobserwowano istotnych korelacji masy urodzeniowej z wynikami parametrów FIBTEM (tabela 33).

Tabela 33 Korelacje masy urodzeniowej z wynikami parametrów FIBTEM badanej grupie

Zmienna	Masa urodzeniowa [g]	
	R	p
FIBTEM CT [s]	-0,011	0,931
FIBTEM alfa [stopień]	-0,057	0,666
FIBTEM A5 [mm]	0,236	0,069
FIBTEM A10 [mm]	0,260	0,055
FIBTEM A20 [mm]	0,218	0,094
FIBTEM MCF [mm]	0,175	0,180
FIBTEM ML [%]	0,127	0,332

1.2.5 Masy urodzeniowa należna

hsCRP i płytki krwi

Masa urodzeniowa należna nie różnicowała badanych noworodków pod względem stężenia białka C-reaktywnego, liczby płytek oraz średniej objętości płytki. Dane te zostały przedstawione w tabeli 34.

Tabela 34 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od masy urodzeniowej należnej

Zmienna	Masa urodzeniowa należna	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	prawidłowa	53	2,22	4,43	7,74	0,058
	obniżona	7	0,56	2,30	2,67	
PLT [tys/ μ l]	prawidłowa	53	201,00	277,00	300,00	0,076
	obniżona	7	213,00	231,00	243,00	
MPV [fL]	prawidłowa	53	9,60	10,10	10,60	0,171
	obniżona	7	10,20	10,50	10,60	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Parametry TEM

Masa urodzeniowa należna nie różnicowała badanych noworodków pod względem parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM (tabele 35-37).

Tabela 35 Porównanie parametrów EXTEM w zależności od masy urodzeniowej należnej

Zmienna	Masa urodzeniowa należna	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	prawidłowa	53	60,00	70,00	81,00	0,557
	obniżona	7	53,00	71,00	81,00	
EXTEM CFT [s]	prawidłowa	53	96,00	115,00	168,00	0,604
	obniżona	7	113,00	129,00	166,00	
EXTEM alfa [stopień]	prawidłowa	53	60,00	67,00	71,00	0,557
	obniżona	7	58,00	67,00	67,00	
EXTEM A5 [mm]	prawidłowa	53	30,00	38,00	42,00	0,276
	obniżona	7	28,00	35,00	38,00	
EXTEM A10 [mm]	prawidłowa	53	41,00	49,00	53,00	0,276
	obniżona	7	38,00	46,00	48,00	
EXTEM A20 [mm]	prawidłowa	53	49,00	56,00	59,00	0,286
	obniżona	7	45,00	53,00	56,00	
EXTEM MCF [mm]	prawidłowa	53	49,00	58,00	61,00	0,402
	obniżona	7	48,00	55,00	58,00	
EXTEM ML [%]	prawidłowa	53	6,00	9,00	18,00	0,061
	obniżona	7	13,00	18,00	29,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 36 Porównanie parametrów INTEM zależności od masy urodzeniowej należnej

Zmienna	Masa urodzeniowa należna	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	prawidłowa	53	202,00	229,00	272,00	0,286
	obniżona	7	227,00	248,00	311,00	
INTEM CFT [s]	prawidłowa	53	82,00	113,00	139,00	0,857
	obniżona	7	77,00	125,00	209,00	
INTEM alfa [stopień]	prawidłowa	53	63,00	68,00	74,00	0,928
	obniżona	7	53,00	67,00	75,00	
INTEM A5 [mm]	prawidłowa	53	35,00	39,00	44,00	0,839
	obniżona	7	26,00	43,00	45,00	
INTEM A10 [mm]	prawidłowa	53	45,00	51,00	54,00	0,527
	obniżona	7	38,00	47,00	53,00	
INTEM A20 [mm]	prawidłowa	53	52,00	58,00	61,00	0,512
	obniżona	7	48,00	54,00	60,00	
INTEM MCF [mm]	prawidłowa	53	53,00	59,00	62,00	0,456
	obniżona	7	52,00	57,00	61,00	
INTEM ML [%]	prawidłowa	53	5,00	7,00	10,00	0,928
	obniżona	7	5,00	5,00	11,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 37 Porównanie parametrów FIBTEM w zależności od masy urodzeniowej należnej

Zmienna	Masa urodzeniowa należna	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	prawidłowa	53	51,00	58,00	75,00	0,588
	obniżona	7	43,00	51,00	122,00	
FIBTEM alfa [stopień]	prawidłowa	53	59,00	66,00	69,00	0,557
	obniżona	7	62,00	67,00	69,00	
FIBTEM A5 [mm]	prawidłowa	53	8,00	10,00	12,00	0,276
	obniżona	7	4,00	8,00	12,00	
FIBTEM A10 [mm]	prawidłowa	53	9,00	11,00	14,00	0,164
	obniżona	7	6,00	9,00	13,00	
FIBTEM A20 [mm]	prawidłowa	53	10,00	13,00	15,00	0,210
	obniżona	7	8,00	11,00	14,00	
FIBTEM MCF [mm]	prawidłowa	53	11,00	13,00	16,00	0,318
	obniżona	7	9,00	12,00	15,00	
FIBTEM ML [%]	prawidłowa	53	0,00	0,00	5,00	0,256
	obniżona	7	0,00	0,00	0,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

1.2.6 Punktacja w skali APGAR

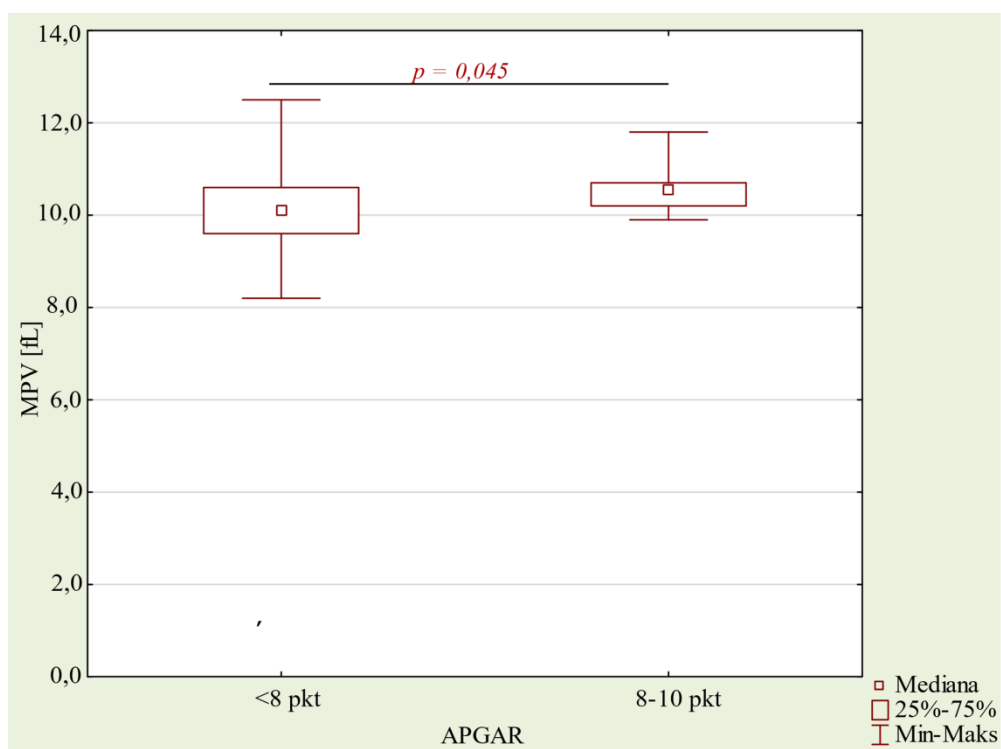
hsCRP i płytki krwi

Punktacja uzyskana w skali APGAR w pierwszej minucie życia nie różnicowała badanych noworodków pod względem stężenia białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi. Noworodki, które uzyskały punktację poniżej 8 pkt. w skali APGAR w pierwszej minucie życia miały istotnie większe wartości MPV (Me = 10,55 fl) w porównaniu z noworodkami, które uzyskały 8 i więcej punktów (Me = 10,10 fl, $p = 0,045$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 38. i zilustrowane graficznie na rycinie 22.

Tabela 38 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.

Zmienna	APGAR w 1. minucie	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	< 8 pkt	10	2,00	2,30	2,67	0,066
	8-10 pkt	50	2,22	5,03	7,74	
PLT [tys/ μ l]	< 8 pkt	10	198,00	224,50	283,00	0,158
	8-10 pkt	50	213,00	274,00	300,00	
MPV [fL]	< 8 pkt	10	10,20	10,55	10,70	0,045
	8-10 pkt	50	9,60	10,10	10,60	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl



Ryc. 22 Porównanie średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.

Parametry TEM

W tabelach 39-41. przedstawiono wpływ punktacji w skali APGAR w pierwszej minucie życia na parametry tromboelastometryczne. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM.

Tabela 39 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR

Zmienna	APGAR w 1. minucie	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	<8 pkt	10	63,00	77,00	81,00	0,463
	8-10 pkt	50	60,00	68,00	81,00	
EXTEM CFT [s]	<8 pkt	10	96,00	148,50	178,00	0,303
	8-10 pkt	50	102,00	114,50	158,00	
EXTEM alfa [stopień]	<8 pkt	10	58,00	61,50	71,00	0,312
	8-10 pkt	50	61,00	67,00	69,00	
EXTEM A5 [mm]	<8 pkt	10	28,00	32,50	43,00	0,551
	8-10 pkt	50	30,00	38,00	41,00	
EXTEM A10 [mm]	< 8 pkt	10	38,00	44,00	53,00	0,487
	8-10 pkt	50	41,00	49,00	52,00	
EXTEM A20 [mm]	< 8 pkt	10	45,00	51,50	59,00	0,451
	8-10 pkt	50	49,00	56,00	59,00	
EXTEM MCF [mm]	<8 pkt	10	48,00	51,00	59,00	0,242
	8-10 pkt	50	49,00	58,00	61,00	
EXTEM ML [%]	<8 pkt	10	8,00	14,00	18,00	0,792
	8-10 pkt	50	6,00	9,00	28,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 40 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.

Zmienna	APGAR w 1. minucie	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	<8 pkt	10	227,00	254,00	273,00	0,331
	8-10 pkt	50	198,00	227,00	273,00	
INTEM CFT [s]	<8 pkt	10	68,00	127,00	213,00	0,646
	8-10 pkt	50	81,00	112,50	139,00	
INTEM alfa [stopień]	<8 pkt	10	53,00	66,00	76,00	0,674
	8-10 pkt	50	63,00	68,00	74,00	
INTEM A5 [mm]	<8 pkt	10	25,00	38,50	48,00	0,899
	8-10 pkt	50	35,00	39,00	44,00	
INTEM A10 [mm]	<8 pkt	10	36,00	46,50	57,00	0,416
	8-10 pkt	50	45,00	51,00	54,00	
INTEM A20 [mm]	<8 pkt	10	43,00	54,00	63,00	0,352
	8-10 pkt	50	52,00	58,00	61,00	
INTEM MCF [mm]	<8 pkt	10	47,00	58,00	63,00	0,475
	8-10 pkt	50	53,00	59,50	62,00	
INTEM ML [%]	<8 pkt	10	4,00	5,50	11,00	0,463
	8-10 pkt	50	5,00	7,00	10,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 41 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR

Zmienna	APGAR w 1. minucie	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	<8 pkt	10	47,00	59,50	92,00	0,853
	8-10 pkt	50	51,00	58,00	75,00	
FIBTEM alfa [stopień]	<8 pkt	10	63,00	66,50	68,00	0,341
	8-10 pkt	50	59,00	65,50	69,00	
FIBTEM A5 [mm]	<8 pkt	10	6,00	8,50	10,00	0,102
	8-10 pkt	50	8,00	10,00	13,00	
FIBTEM A10 [mm]	<8 pkt	10	7,00	10,00	12,00	0,171
	8-10 pkt	50	9,00	11,50	14,00	
FIBTEM A20 [mm]	<8 pkt	10	8,00	11,00	13,00	0,131
	8-10 pkt	50	10,00	13,00	16,00	
FIBTEM MCF [mm]	<8 pkt	10	9,00	11,00	14,00	0,190
	8-10 pkt	50	11,00	13,00	16,00	
FIBTEM ML [%]	<8 pkt	10	0,00	0,00	0,00	0,060
	8-10 pkt	50	0,00	0,00	6,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

1.2.7 Choroby występujące u matki

Cukrzyca ciężarnych

hsCRP i płytki krwi

Wystąpienie cukrzycy ciężarnych u matki nie różnicowało badanych noworodków pod względem stężenia białka C-reaktywnego, liczby płytek oraz średniej objętości płytki (tabela 42).

Tabela 42 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki

Zmienna	Cukrzyca ciężarnych	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	tak	25	2,41	4,64	6,48	0,613
	nie	35	1,54	2,65	6,96	
PLT [tys/ μ l]	tak	25	198,00	274,00	296,00	0,988
	nie	35	215,00	270,00	300,00	
MPV [fL]	tak	25	9,80	10,10	10,40	0,512
	nie	35	9,60	10,20	10,60	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Parametry TEM

Tabele 43-45. przedstawiają wpływ cukrzycy ciężarnych na parametry tromboelastometryczne. Wystąpienie cukrzycy ciężarnych u matki nie różnicowało badanych noworodków pod względem parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM.

Tabela 43 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki

Zmienna	Cukrzyca ciężarnych	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	tak	25	54,00	65,00	78,00	0,363
	nie	35	60,00	72,00	84,00	
EXTEM CFT [s]	tak	25	92,00	114,00	175,00	0,456
	nie	35	104,00	120,00	166,00	
EXTEM alfa [stopień]	tak	25	58,00	67,00	73,00	0,721
	nie	35	61,00	66,00	69,00	
EXTEM A5 [mm]	tak	25	28,00	39,00	42,00	0,893
	nie	35	30,00	37,00	42,00	
EXTEM A10 [mm]	tak	25	38,00	49,00	53,00	0,870
	nie	35	41,00	48,00	52,00	
EXTEM A20 [mm]	tak	25	45,00	56,00	60,00	0,953
	nie	35	49,00	56,00	59,00	
EXTEM MCF [mm]	tak	25	48,00	58,00	61,00	0,800
	nie	35	49,00	57,00	61,00	
EXTEM ML [%]	tak	25	5,00	9,00	15,00	0,188
	nie	35	6,00	11,00	28,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 44 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki

Zmienna	Cukrzyca ciężarnych	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	tak	25	198,00	240,00	268,00	0,953
	nie	35	207,00	230,00	273,00	
INTEM CFT [s]	tak	25	79,00	123,00	139,00	0,699
	nie	35	84,00	113,00	164,00	
INTEM alfa [stopień]	tak	25	63,00	67,00	74,00	0,755
	nie	35	62,00	68,00	73,00	
INTEM A5 [mm]	tak	25	34,00	40,00	45,00	0,542
	nie	35	35,00	39,00	44,00	
INTEM A10 [mm]	tak	25	44,00	52,00	55,00	0,602
	nie	35	45,00	50,00	54,00	
INTEM A20 [mm]	tak	25	51,00	59,00	61,00	0,623
	nie	35	52,00	57,00	60,00	
INTEM MCF [mm]	tak	25	53,00	61,00	63,00	0,465
	nie	35	52,00	59,00	62,00	
INTEM ML [%]	tak	25	5,00	7,00	9,00	0,766
	nie	35	5,00	7,00	11,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 45 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki

Zmienna	Cukrzyca ciężarnych	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	tak	25	48,00	55,00	65,00	0,179
	nie	35	54,00	60,00	82,00	
FIBTEM alfa [stopień]	tak	25	61,00	66,00	69,00	0,371
	nie	35	59,00	65,00	69,00	
FIBTEM A5 [mm]	tak	25	7,00	10,00	14,00	0,438
	nie	35	59,00	65,00	69,00	
FIBTEM A10 [mm]	tak	25	9,00	11,00	14,00	0,623
	nie	35	9,00	11,00	13,00	
FIBTEM A20 [mm]	tak	25	10,00	12,00	16,00	0,905
	nie	35	10,00	12,00	15,00	
FIBTEM MCF [mm]	tak	25	10,00	13,00	16,00	0,953
	nie	35	10,00	13,00	16,00	
FIBTEM ML [%]	tak	25	0,00	0,00	0,00	0,074
	nie	35	0,00	1,00	6,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Niedoczynność tarczycy

hsCRP i płytki krwi

Wystąpienie niedoczynności tarczycy u matki nie różnicowało badanych noworodków pod względem stężenia białka C-reaktywnego, liczby płytek oraz średniej objętości płytki (tabela 46).

Tabela 46 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki

Zmienna	Niedoczynność tarczycy u matki	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	tak	16	2,58	5,84	8,64	0,100
	nie	44	1,77	2,63	6,44	
PLT [tys/ μ l]	tak	16	179,50	228,00	286,00	0,069
	nie	44	217,50	275,50	307,50	
MPV [fL]	tak	16	9,90	10,20	10,70	0,307
	nie	44	9,65	10,10	10,60	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

Parametry TEM

Tabele 47-49. przedstawiają wpływ niedoczynności tarczycy na parametry tromboelastometryczne. Wystąpienie niedoczynności tarczycy u matki nie różnicowało badanych noworodków pod względem parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM.

Tabela 47 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki

Zmienna	Niedoczynność tarczycy u matki	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	tak	16	53,00	67,50	79,50	0,375
	nie	44	60,50	70,50	82,00	
EXTEM CFT [s]	tak	16	86,50	114,00	157,00	0,441
	nie	44	102,50	120,00	170,50	
EXTEM alfa [stopień]	tak	16	61,00	67,00	73,00	0,461
	nie	44	60,00	66,50	69,00	
EXTEM A5 [mm]	tak	16	30,00	38,50	43,50	0,590
	nie	44	29,50	37,00	41,50	
EXTEM A10 [mm]	tak	16	40,50	49,00	53,00	0,710
	nie	44	40,00	48,00	52,50	
EXTEM A20 [mm]	tak	16	48,00	55,50	59,50	0,810
	nie	44	46,50	56,00	59,00	
EXTEM MCF [mm]	tak	16	50,50	57,00	60,50	0,759
	nie	44	48,00	57,50	61,00	
EXTEM ML [%]	tak	16	6,50	12,00	30,00	0,402
	nie	44	6,00	9,00	20,50	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

Tabela 48 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki

Zmienna	Niedoczynność tarczycy u matki	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	tak	16	224,50	229,50	261,50	0,888
	nie	44	196,50	235,00	275,50	
INTEM CFT [s]	tak	16	79,50	103,50	135,00	0,481
	nie	44	81,50	115,50	157,00	
INTEM alfa [stopień]	tak	16	64,00	69,00	74,00	0,545
	nie	44	62,50	68,00	73,50	
INTEM A5 [mm]	tak	16	33,50	41,00	44,00	0,888
	nie	44	35,00	39,00	44,00	
INTEM A10 [mm]	tak	16	44,00	51,50	55,00	0,673
	nie	44	45,50	50,00	54,00	
INTEM A20 [mm]	tak	16	51,50	59,00	61,50	0,759
	nie	44	53,00	57,00	60,50	
INTEM MCF [mm]	tak	16	53,50	60,00	62,50	0,772
	nie	44	52,00	59,00	62,00	
INTEM ML [%]	tak	16	6,50	9,00	11,50	0,107
	nie	44	3,50	7,00	9,50	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 49 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki

Zmienna	Niedoczynność tarczycy u matki	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	tak	16	50,50	56,00	71,00	0,534
	nie	44	51,00	59,00	81,00	
FIBTEM alfa [stopień]	tak	16	61,50	66,50	69,50	0,393
	nie	44	58,50	66,00	68,50	
FIBTEM A5 [mm]	tak	16	7,00	10,50	13,50	0,685
	nie	44	8,00	10,00	12,00	
FIBTEM A10 [mm]	tak	16	9,00	12,00	14,00	0,747
	nie	44	9,00	11,00	13,50	
FIBTEM A20 [mm]	tak	16	10,00	13,00	15,00	0,980
	nie	44	10,00	12,00	15,50	
FIBTEM MCF [mm]	tak	16	10,50	14,00	15,50	0,967
	nie	44	10,00	13,00	16,00	
FIBTEM ML [%]	tak	16	0,00	0,50	9,00	0,393
	nie	44	0,00	0,00	3,50	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

Nadciśnienie tętnicze

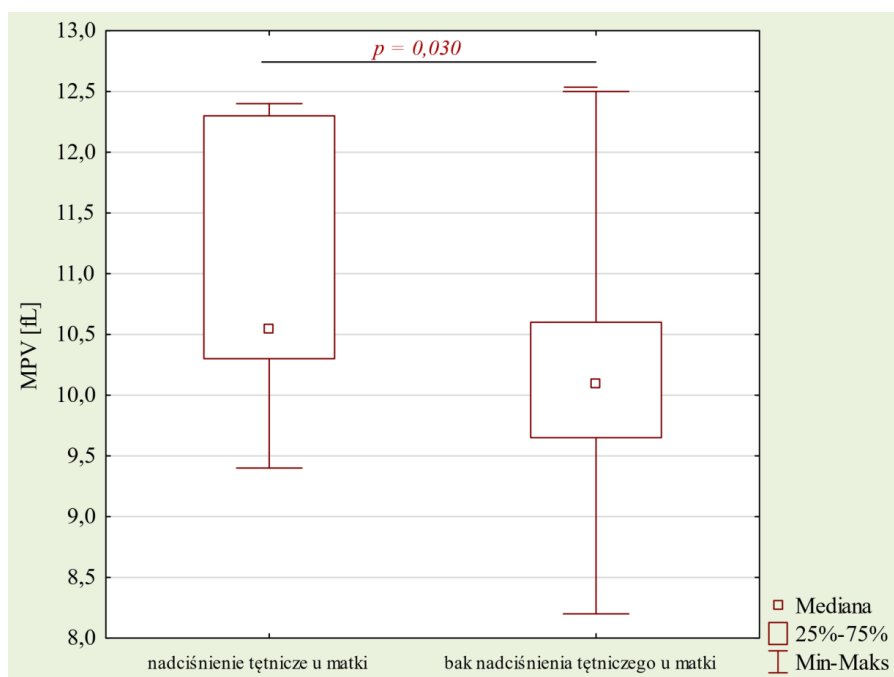
hsCRP i płytki krwi

Występowanie nadciśnienia tętniczego u matki nie różnicowało badanych noworodków pod względem stężenia białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi. Noworodki, których matki miały nadciśnienie tętnicze, uzyskały istotnie większe wartości MPV (Me = 10,55 fl) w porównaniu z noworodkami, których matki nadciśnienia nie miały (Me = 10,10 fl, $p = 0,030$). Powyższe wartości zostały podsumowane w tabeli 50. i zilustrowane graficznie na rycinie 23.

Tabela 50 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia cukrzycy nadciśnienia tętniczego u matki

Zmienna	Nadciśnienie tętnicze u matki	N	Q1	Me	Q3	p
hsCRP [mg/l]	tak	8	1,68	2,66	5,88	0,677
	nie	52	2,16	4,04	7,35	
PLT [tys/ μ l]	tak	8	162,00	229,00	274,00	0,208
	nie	52	215,00	273,50	300,00	
MPV [fL]	tak	8	10,30	10,55	12,30	0,030
	nie	52	9,65	10,10	10,60	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył



Ryc. 23 Porównanie średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia cukrzycy nadciśnienia tętniczego u matki

Parametry TEM

Wystąpienie nadciśnienia tętniczego u matki nie różnicowało istotnie noworodków w zakresie parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM. Należy zwrócić jednak uwagę, że grupa matek obciążonych nadciśnieniem tętniczym była nieliczna (tab. 51-53).

Tabela 51 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od wystąpienia nadciśnienia tętniczego u matki

Zmienna	Nadciśnienie tętnicze u matki	N	Q1	Me	Q3	p
EXTEM CT [s]	tak	8	55,00	65,00	83,50	0,662
	nie	52	60,00	71,00	80,00	
EXTEM CFT [s]	tak	8	99,50	113,50	140,50	0,616
	nie	52	99,00	120,00	171,50	
EXTEM alfa [stopień]	tak	8	67,00	67,50	70,50	0,362
	nie	52	59,50	66,50	70,00	
EXTEM A5 [mm]	tak	8	32,50	38,00	43,50	0,662
	nie	52	30,00	37,50	42,00	
EXTEM A10 [mm]	tak	8	43,00	49,00	55,50	0,528
	nie	52	40,50	48,00	52,00	
EXTEM A20 [mm]	tak	8	50,00	56,50	62,00	0,435
	nie	52	47,00	56,00	59,00	
EXTEM MCF [mm]	tak	8	51,50	58,50	62,50	0,385
	nie	52	48,00	57,50	60,50	
EXTEM ML [%]	tak	8	9,50	12,00	16,50	0,460
	nie	52	5,50	9,00	27,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

Tabela 52 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od wystąpienia nadciśnienia tętniczego u matki

Zmienna	Nadciśnienie tętnicze u matki	N	Q1	Me	Q3	p
INTEM CT [s]	tak	8	178,00	219,50	291,50	0,662
	nie	52	204,00	235,00	273,00	
INTEM CFT [s]	tak	8	72,50	90,50	186,00	0,487
	nie	52	80,50	119,50	147,00	
INTEM alfa [stopień]	tak	8	60,50	71,50	75,00	0,474
	nie	52	63,00	67,00	74,00	
INTEM A5 [mm]	tak	8	32,00	42,00	47,00	0,487
	nie	52	34,50	39,00	44,00	
INTEM A10 [mm]	tak	8	42,00	52,50	57,50	0,460
	nie	52	44,50	50,00	54,00	
INTEM A20 [mm]	tak	8	49,00	59,50	63,00	0,542
	nie	52	52,00	57,00	60,50	
INTEM MCF [mm]	tak	8	51,00	61,00	64,50	0,557
	nie	52	52,50	59,00	62,00	
INTEM ML [%]	tak	8	4,00	8,50	10,00	0,957
	nie	52	5,00	7,00	10,00	

Q1- dolny kwartyl, Me – mediana, Q3 – górny kwartyl

Tabela 53 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od wystąpienia nadciśnienia tętniczego u matki

Zmienna	Nadciśnienie tętnicze u matki	N	Q1	Me	Q3	p
FIBTEM CT [s]	tak	8	48,50	57,00	91,50	0,974
	nie	52	51,00	58,00	77,50	
FIBTEM alfa [stopień]	tak	8	66,00	67,50	69,00	0,157
	nie	52	59,00	64,50	69,00	
FIBTEM A5 [mm]	tak	8	6,00	11,50	14,50	0,601
	nie	52	7,50	10,00	12,00	
FIBTEM A10 [mm]	tak	8	7,50	12,50	14,50	0,757
	nie	52	9,00	11,00	13,50	
FIBTEM A20 [mm]	tak	8	9,00	13,50	15,50	0,907
	nie	52	10,00	12,00	15,00	
FIBTEM MCF [mm]	tak	8	10,00	14,50	16,00	0,823
	nie	52	10,00	13,00	16,00	
FIBTEM ML [%]	tak	8	0,00	0,00	0,00	0,241
	nie	52	0,00	0,00	5,00	

Q1- dolny kwartył, Me – mediana, Q3 – górny kwartył

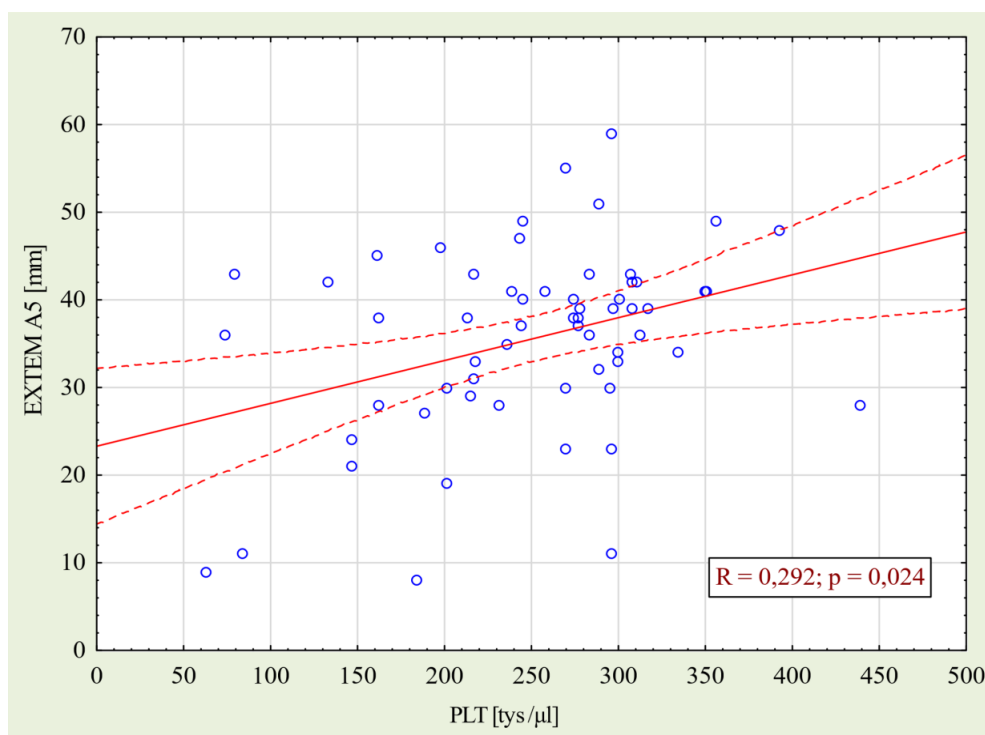
1.3 Analiza korelacji parametrów tromboelastometrycznych z wartościami wybranych parametrów laboratoryjnych

EXTEM

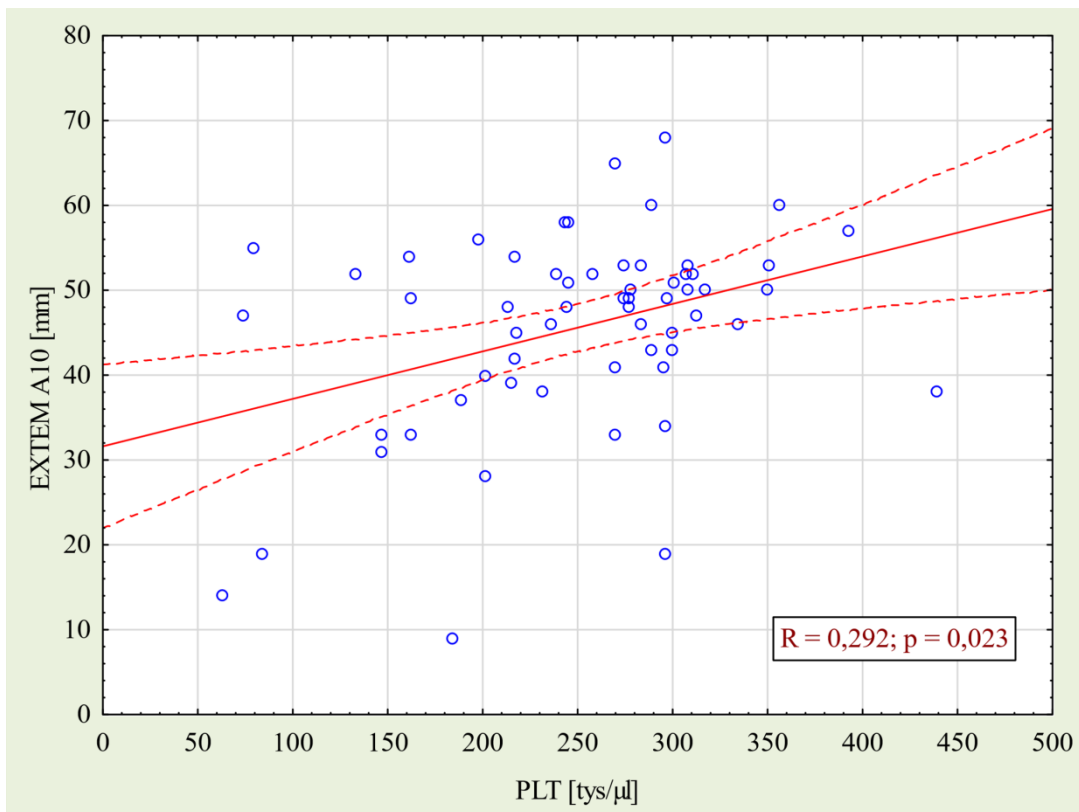
Nie zaobserwowano istotnych korelacji pomiędzy wartościami parametrów EXTEM a stężeniem hsCRP i średnią objętością płytki. Liczba płytek istotnie korelowała natomiast z wartością parametru EXTEM A5 ($R = 0,292$, $p = 0,024$), EXTEM A10 ($R = 0,292$, $p = 0,023$), EXTEM A20 ($R = 0,278$, $p = 0,032$). Wartości te zostały podsumowane w tabeli 54. oraz zobrazowane na rycinach 24-26.

Tabela 54 Korelacje pomiędzy parametrami EXTEM a stężeniem hsCRP, liczbą płytek i średnią objętością płytki

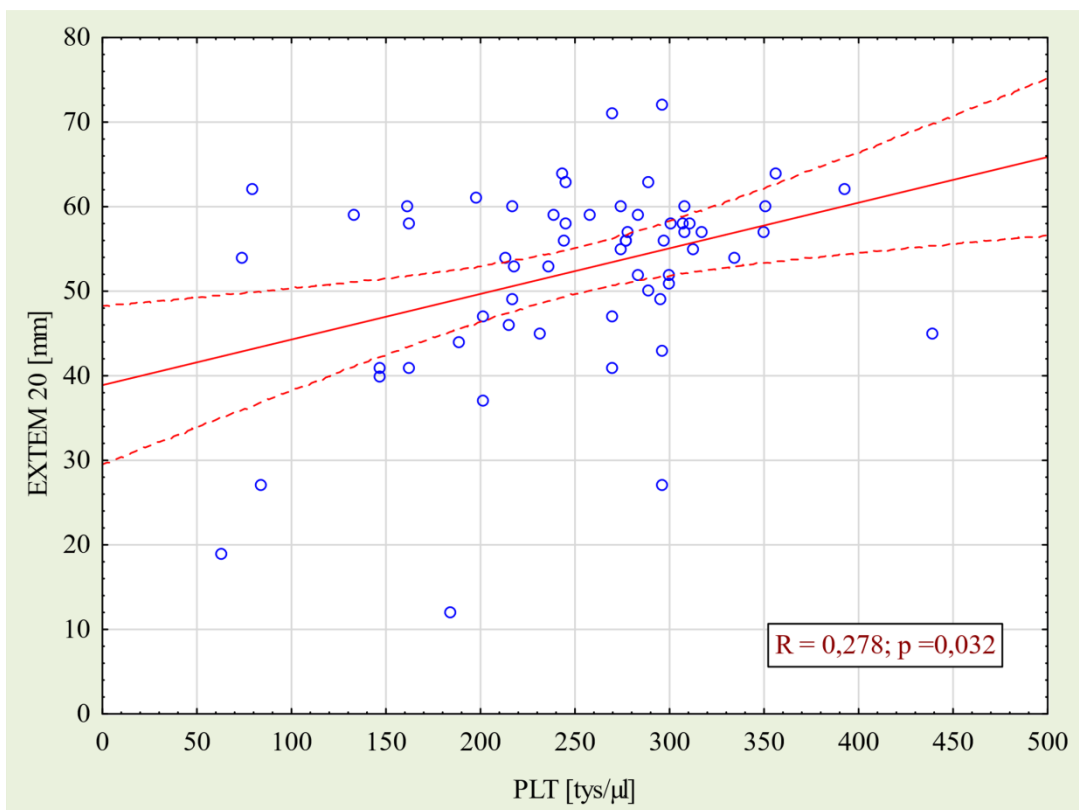
Zmienna	hsCRP [mg/l]		PLT [tys/ μ l]		MPV [fL]	
	R	p	R	p	R	p
EXTEM CT [s]	-0,112	0,395	-0,105	0,426	-0,005	0,972
EXTEM CFT [s]	-0,053	0,686	-0,227	0,081	0,145	0,267
EXTEM alfa [stopień]	0,059	0,653	0,181	0,066	-0,092	0,485
EXTEM A5 [mm]	0,012	0,928	0,292	0,024	-0,120	0,361
EXTEM A10 [mm]	0,039	0,765	0,292	0,023	-0,122	0,352
EXTEM A20 [mm]	0,034	0,797	0,278	0,032	-0,108	0,414
EXTEM MCF [mm]	0,060	0,649	0,227	0,081	-0,118	0,369
EXTEM ML [%]	0,063	0,630	0,130	0,321	0,005	0,971



Ryc. 24 Korelacje pomiędzy liczbą płytek a parametrem EXTEM A5



Ryc. 25 Korelacje pomiędzy liczbą płytek a parametrem EXTEM A10



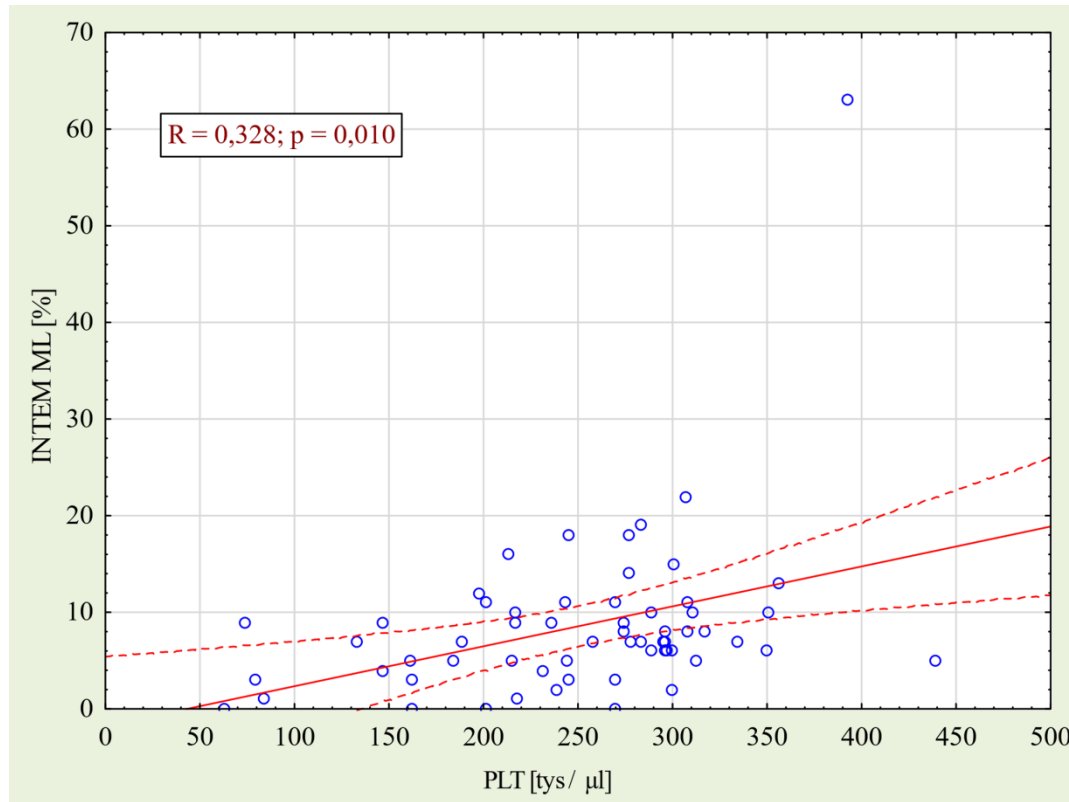
Ryc. 26 Korelacje pomiędzy liczbą płytek a parametrem EXTEM A20

INTEM

Nie zaobserwowano istotnych korelacji pomiędzy wartościami parametrów INTEM a stężeniem hsCRP i średnią objętością płytki. Liczba płytek istotnie korelowała natomiast z wartością parametru INTEM ML ($R = 0,328$, $p = 0,010$). Wartości te zostały podsumowane w tabeli 55. oraz zobrazowane na rycinie 27.

Tabela 55 Korelacje pomiędzy parametrami INTEM a stężeniem hsCRP, liczbą płytek i średnią objętością płytki

Zmienna	hsCRP [mg/l]		PLT [tys/ μ l]		MPV [fL]	
	R	p	R	p	R	p
INTEM CT [s]	-0,223	0,087	-0,378	0,072	0,162	0,215
INTEM CFT [s]	-0,022	0,868	-0,212	0,103	0,068	0,608
INTEM alfa [stopień]	0,023	0,859	0,227	0,082	-0,093	0,479
INTEM A5 [mm]	-0,003	0,982	0,244	0,060	-0,174	0,185
INTEM A10 [mm]	0,043	0,743	0,249	0,055	-0,139	0,289
INTEM A20 [mm]	0,075	0,570	0,231	0,075	-0,115	0,380
INTEM MCF [mm]	0,056	0,670	0,198	0,129	-0,087	0,509
INTEM ML [%]	0,214	0,100	0,328	0,010	-0,024	0,858



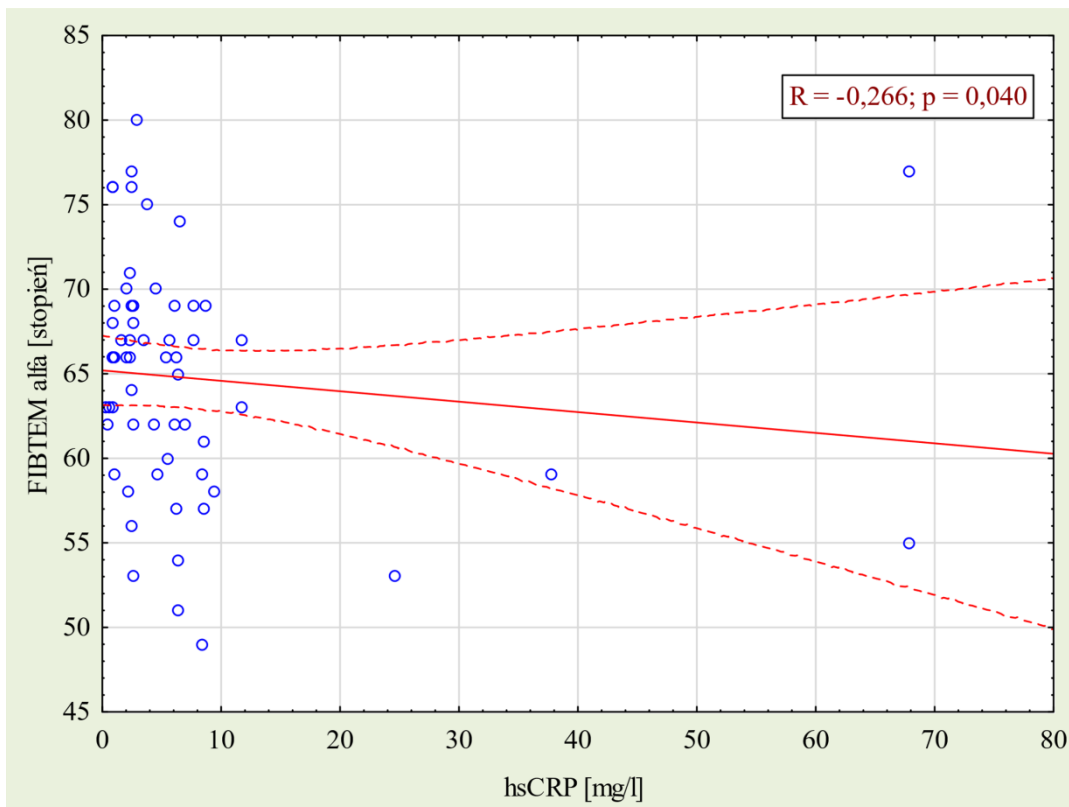
Ryc. 27 Korelacje pomiędzy wartościami parametru INTEM ML a liczbą płytek krwi w badanej grupie

FIBTEM

Wartości parametru FIBTEM alfa istotnie korelowały ze stężeniem hsCRP ($R = -0,266$, $p = 0,040$) (tabela 56. oraz rycina 28).

Tabela 56 Korelacje pomiędzy parametrami FIBTEM a stężeniem hsCRP

Zmienna	hsCRP [mg/l]	
	R	p
FIBTEM CT [s]	0,007	0,955
FIBTEM alfa [stopień]	-0,266	0,040
FIBTEM A5 [mm]	-0,079	0,549
FIBTEM A10 [mm]	-0,038	0,770
FIBTEM A20 [mm]	-0,037	0,777
FIBTEM MCF [mm]	0,054	0,681
FIBTEM ML [%]	-0,041	0,754



Ryc. 28 Korelacje pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego a parametrem FIBTEM alfa

1.4 Równania regresji

W kolejnym kroku analizy statystycznej, dla każdego z parametrów uzyskanych w badaniu tromboelastometrycznym dokonano oceny liniowego wpływu wieku ciążowego, płci, drogi porodu, masy urodzeniowej, wyniku w skali APGAR, wystąpienia u matek cukrzycy ciężarnych, niedoczynności tarczycy oraz nadciśnienia tętniczego, a także następujących parametrów uzyskanych z analizy krwi noworodków: stężenie hsCRP, liczby płytek oraz średniej objętości płytki.

Test EXTEM

EXTEM CT

Analiza regresji wieloczynnikowej, podobnie jak analiza regresji jednoczynnikowej, nie wykazała istotnego znaczenia żadnego z wybranych parametrów na wyniki parametru EXTEM CT (tabela 57).

Tabela 57 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM CT

EXTEM CT	R ²	β	95% PU dla β		p
HBD <37	0,001	0,028	-0,235	0,291	0,832
Płeć męska	0,008	0,088	-0,174	0,350	0,505
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,030	0,175	-0,084	0,433	0,182
Masa urodzeniowa (g)	0,000	0,014	-0,249	0,277	0,917
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,006	0,078	-0,184	0,341	0,551
APGAR <8 punktów	0,000	0,015	-0,248	0,278	0,911
Cukrzyca ciężarnych	0,004	-0,062	-0,325	0,200	0,637
Niedoczynność tarczycy u matki	0,008	0,073	-0,190	0,335	0,582
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,005	-0,162	-0,422	0,097	0,216
hsCRP [mg/l]	0,076	-0,106	-0,368	0,155	0,418
PLT [tys/μl]	0,019	-0,138	-0,398	0,123	0,294
MPV [fL]	0,000	-0,008	-0,271	0,255	0,954

EXTEM CFT

W odniesieniu do parametru EXTEM CFT zaobserwowano istotne znaczenie liczby płytek ($\beta = -0,393$, $p = 0,002$) (tabela 58).

Tabela 58 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM CFT

EXTEM CFT	R ²	β	95% PU dla β		p
HBD <37	0,003	0,055	-0,207	0,317	0,676
Płeć męska	0,005	0,070	-0,192	0,333	0,593
Poród przez cięcie cesarskie	0,000	0,000	-0,263	0,263	0,999
Masa urodzeniowa (g)	0,008	-0,087	-0,349	0,175	0,508
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,005	0,070	-0,192	0,332	0,594
APGAR <8 punktów	0,042	-0,204	-0,461	0,053	0,118
Cukrzyca ciężarnych	0,013	-0,115	-0,376	0,146	0,380
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,008	0,089	-0,173	0,350	0,501
Niedoczynność tarczycy u matki	0,088	0,102	-0,160	0,363	0,438
hsCRP [mg/l]	0,021	-0,077	-0,339	0,185	0,559
PLT [tys/ μ l]	0,154	-0,393	-0,634	-0,151	0,002
MPV [fL]	0,048	0,219	-0,038	0,475	0,093

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru EXTEM CFT była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,154$) (tabela 59).

Tabela 59 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM CFT

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	401,376	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	-0,929	0,002	-0,393	-0,634	-0,151

EXTEM alfa

W odniesieniu do parametru EXTEM alfa zaobserwowano istotne znaczenie liczby płytek ($\beta = 0,309$, $p = 0,016$) (tabela 60).

Tabela 60 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM alfa

EXTEM alfa	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,003	-0,055	-0,317	0,208	0,677
HBD <37	0,008	0,088	-0,174	0,350	0,503
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,013	-0,112	-0,374	0,149	0,393
Masa urodzeniowa (g)	0,027	0,164	-0,096	0,423	0,212
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,005	0,067	-0,195	0,329	0,610
APGAR <8 punktów	0,027	0,164	-0,095	0,424	0,210
Cukrzyca ciężarnych	0,005	0,072	-0,190	0,334	0,586
Niedoczynność tarczycy u matki	0,046	-0,090	-0,351	0,172	0,496
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,015	-0,123	-0,384	0,138	0,349
hsCRP [mg/l]	0,016	0,038	-0,223	0,298	0,382
PLT [tys/ μ l]	0,096	0,309	0,059	0,559	0,016
MPV [fL]	0,021	-0,145	-0,405	0,115	0,269

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru EXTEM alfa była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,096$) (tabela 61).

Tabela 61 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM alfa

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	51,383	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,048	0,016	0,309	0,059	0,559

EXTEM A5

W odniesieniu do parametru EXTEM A5 zaobserwowano istotne znaczenie masy urodzeniowej ($\beta = 0,290$, $p = 0,046$) oraz liczby płytek ($\beta = 0,354$, $p = 0,006$) (tabela 62).

Tabela 62 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM A5

EXTEM A5	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,000	-0,015	-0,278	0,248	0,910
HBD <37	0,013	0,116	-0,145	0,377	0,377
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,019	-0,137	-0,397	0,123	0,297
Masa urodzeniowa (g)	0,054	0,290	0,034	0,545	0,046
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,017	0,132	-0,129	0,392	0,315
APGAR <8 punktów	0,025	0,159	-0,101	0,418	0,226
Cukrzyca ciężarnych	0,001	0,030	-0,233	0,293	0,820
Niedoczynność tarczycy u matki	0,018	-0,066	-0,328	0,196	0,616
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,009	-0,097	-0,358	0,165	0,463
hsCRP [mg/l]	0,012	0,043	-0,220	0,305	0,746
PLT [tys/ μ l]	0,125	0,354	0,108	0,599	0,006
MPV [fL]	0,033	-0,182	-0,440	0,077	0,164

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru EXTEM A5 była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,125$) (tabela 63).

Tabela 63 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM A5

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	23,308	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,049	0,006	0,354	0,108	0,599

EXTEM A10

W odniesieniu do parametru EXTEM A10 zaobserwowano istotne znaczenie masy urodzeniowej ($\beta = 0,292$, $p = 0,046$) oraz liczby płytek ($\beta = 0,371$, $p = 0,004$) (tabela 64).

Tabela 64 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM A10

EXTEM A10	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,000	-0,006	-0,269	0,257	0,964
HBD <37	0,019	0,136	-0,124	0,397	0,299
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,012	-0,110	-0,371	0,151	0,402
Masa urodzeniowa (g)	0,059	0,292	0,037	0,547	0,046
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,023	0,150	-0,110	0,410	0,252
APGAR <8 punktów	0,036	0,191	-0,067	0,449	0,144
Cukrzyca ciężarnych	0,003	0,053	-0,209	0,315	0,688
Niedoczynność tarczycy u matki	0,010	-0,060	-0,323	0,202	0,647
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,010	-0,099	-0,361	0,163	0,452
hsCRP [mg/l]	0,006	0,058	-0,205	0,320	0,661
PLT [tys/ μ l]	0,137	0,371	0,127	0,615	0,004
MPV [fL]	0,040	-5,883	-0,457	0,059	1,658

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru EXTEM A10 była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,137$) (tabela 65).

Tabela 65 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM A10

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	31,615	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,056	0,004	0,371	0,127	0,615

EXTEM A20

W odniesieniu do parametru EXTEM A20 zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu (poród przez cięcie cesarskie: $\beta = -0,087$, $p = 0,042$), masy urodzeniowej ($\beta = 0,256$, $p = 0,048$) oraz liczby płytek ($\beta = 0,368$, $p = 0,004$). Wartości te zostały zestawione w tabeli 66.

Tabela 66 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM A20

EXTEM A20	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,001	-0,022	-0,285	0,240	0,865
HBD <37	0,022	0,168	-0,092	0,427	0,201
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,087	-0,087	-0,129	-0,045	0,042
Masa urodzeniowa (g)	0,066	0,256	0,002	0,510	0,048
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,029	0,171	-0,088	0,430	0,193
APGAR <8 punktów	0,052	0,211	-0,046	0,468	0,106
Cukrzyca ciężarnych	0,006	0,077	-0,185	0,340	0,556
Niedoczynność tarczycy u matki	0,007	-0,057	-0,319	0,205	0,666
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,008	-0,101	-0,362	0,161	0,444
hsCRP [mg/l]	0,013	0,052	-0,210	0,315	0,692
PLT [tys/ μ l]	0,136	0,368	0,124	0,613	0,004
MPV [fL]	0,034	-0,186	-0,444	0,073	0,155

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru EXTEM A20 była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,136$) (tabela 67).

Tabela 67 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM A20

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	38,883	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,054	0,004	0,368	0,124	0,613

EXTEM MCF

W odniesieniu do parametru EXTEM MCF zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu (poród przez cięcie cesarskie: $\beta = -0,086$, $p = 0,043$), masy urodzeniowej ($\beta = 0,278$, $p = 0,031$) oraz liczby płytek ($\beta = 0,344$, $p = 0,007$). Wartości te zostały zestawione w tabeli 68.

Tabela 68 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM MCF

EXTEM MCF	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,003	-0,052	-0,314	0,211	0,695
HBD <37	0,056	0,237	-0,019	0,492	0,068
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,086	-0,086	-0,148	-0,234	0,043
Masa urodzeniowa (g)	0,077	0,278	0,026	0,531	0,031
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,029	0,170	-0,089	0,429	0,195
APGAR <8 punktów	0,054	0,203	-0,054	0,460	0,062
Cukrzyca ciężarnych	0,005	0,044	-0,219	0,307	0,739
Niedoczynność tarczycy u matki	0,000	-0,074	-0,336	0,188	0,576
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,003	-0,093	-0,355	0,168	0,478
hsCRP [mg/l]	0,094	0,061	-0,201	0,324	0,641
PLT [tys/ μ l]	0,118	0,344	0,097	0,591	0,007
MPV [fL]	0,032	-0,179	-0,438	0,079	0,170

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród analizowanych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru EXTEM MCF była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,118$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 69.

Tabela 69 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM MCF

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	42,352	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,046	0,004	0,344	0,097	0,591

EXTEM ML

W odniesieniu do parametru EXTEM ML zaobserwowano istotne znaczenie wieku urodzeniowego (HBD <37: $\beta = -0,218$; $p = 0,047$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 70.

Tabela 70 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM ML

EXTEM ML	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,027	0,164	-0,095	0,423	0,211
HBD <37	0,047	-0,218	-0,434	-0,001	0,047
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,017	-0,017	-0,280	0,246	0,899
Masa urodzeniowa (g)	0,020	-0,110	-0,372	0,151	0,401
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,033	-0,182	-0,441	0,076	0,164
APGAR <8 punktów	0,065	0,055	-0,208	0,317	0,677
Cukrzyca ciężarnych	0,002	0,192	-0,065	0,450	0,141
Niedoczynność tarczycy u matki	0,001	-0,085	-0,347	0,177	0,519
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,001	0,030	-0,233	0,293	0,821
hsCRP [mg/l]	0,053	0,083	-0,179	0,345	0,528
PLT [tys/ μ l]	0,046	0,214	-0,043	0,470	0,101
MPV [fL]	0,006	-0,080	-0,342	0,182	0,545

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, czynnikami mającymi wpływ na wartości EXTEM ML były wiek urodzeniowy oraz liczba płytek krwi. Dane te zostały przedstawione w tabeli 71.

Tabela 71 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM ML

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	7,366	0,015			
PLT [tys/ μ l]	0,040	0,045	0,259	0,006	0,513
HBD <37	4,165	0,043	0,263	0,009	0,517

Test INTEM

INTEM CT

Analiza regresji wieloczynnikowej, podobnie jak analiza regresji jednoczynnikowej, nie wykazała istotnego znaczenia żadnego z wybranych parametrów na wyniki parametru INTEM CT. Wartości te zostały przedstawione w tabeli 72.

Tabela 72 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM CT

Efekt	R ²	β	95% PU dla β		p
HBD <37	0,033	-0,181	-0,440	0,077	0,165
Płeć męska	0,002	-0,041	-0,303	0,222	0,757
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,007	0,082	-0,180	0,344	0,534
Masa urodzeniowa (g)	0,012	-0,110	-0,371	0,151	0,403
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,000	0,016	-0,247	0,279	0,903
APGAR <8 punktów	0,005	-0,227	-0,483	0,029	0,081
Cukrzyca ciężarnych	0,018	0,135	-0,125	0,396	0,303
Niedoczynność tarczycy u matki	0,020	0,109	-0,153	0,370	0,409
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,026	-0,162	-0,422	0,097	0,216
hsCRP [mg/l]	0,004	-0,072	-0,334	0,190	0,585
PLT [tys/μl]	0,024	-0,154	-0,413	0,106	0,241
MPV [fL]	0,018	0,133	-0,127	0,394	0,310

INTEM CFT

W odniesieniu do parametru INTEM CFT zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu ($\beta = -0,092$, $p = 0,042$), liczby płytek ($\beta = -0,440$, $p < 0,001$) oraz średniej objętości płytki ($\beta = -0,302$, $p = 0,019$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 73.

Tabela 73 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM CFT

Efekt	R ²	β	95% PU dla β		p
HBD <37	0,004	0,065	-0,197	0,327	0,621
Płeć męska	0,002	-0,043	-0,306	0,220	0,744
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,022	-0,092	-0,173	-0,012	0,042
Masa urodzeniowa (g)	0,012	-0,091	-0,353	0,170	0,488
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,001	0,027	-0,236	0,290	0,837
APGAR <8 punktów	0,052	0,138	-0,123	0,398	0,295
Cukrzyca ciężarnych	0,001	-0,029	-0,292	0,233	0,824
Niedoczynność tarczycy u matki	0,000	-0,006	-0,269	0,257	0,962
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,000	0,088	-0,174	0,350	0,504
hsCRP [mg/l]	0,004	-0,074	-0,336	0,188	0,575
PLT [tys/ μ l]	0,194	-0,440	-0,676	-0,204	< 0,001
MPV [fL]	0,091	0,302	0,051	0,552	0,019

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru INTEM CFT była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,194$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 74.

Tabela 74 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM CT

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	362,079	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	-0,852	< 0,001	-0,440	-0,676	-0,204

INTEM alfa

W odniesieniu do parametru INTEM alfa zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu ($\beta = -0,200$, $p = 0,019$) oraz liczby płytek ($\beta = 0,397$, $p = 0,002$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 75.

Tabela 75 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM alfa

Efekt	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,021	0,145	-0,116	0,405	0,271
HBD <37	0,000	-0,021	-0,284	0,241	0,871
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,029	-0,200	-0,382	-0,017	0,019
Masa urodzeniowa (g)	0,018	0,134	-0,126	0,395	0,306
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,001	0,038	-0,224	0,301	0,771
APGAR <8 punktów	0,019	0,092	-0,170	0,354	0,484
Cukrzyca ciężarnych	0,003	-0,057	-0,319	0,206	0,666
Niedoczynność tarczycy u matki	0,000	-0,049	-0,311	0,214	0,713
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,002	-0,055	-0,317	0,208	0,678
hsCRP [mg/l]	0,004	0,064	-0,199	0,326	0,628
PLT [tys/ μ l]	0,157	0,397	0,155	0,638	0,002
MPV [fL]	0,043	-0,208	-0,465	0,049	0,111

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zarówno liczba płytek, jak i droga porodu są niezależnymi czynnikami wpływającymi na wyniki parametru INTEM alfa ($R^2 = 0,230$; $p < 0,001$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 76.

Tabela 76 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM alfa

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	49,906	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,063	< 0,001	0,462	0,223	0,702
Poród poprzez cięcie cesarskie	-2,930	0,023	-0,279	-0,518	-0,040

INTEM A5

W odniesieniu do parametru INTEM A5 zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu ($\beta = -0,195$, $p = 0,035$) oraz liczby płytek ($\beta = 0,383$, $p = 0,003$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 77.

Tabela 77 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM A5

Efekt	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,026	0,160	-0,099	0,419	0,222
HBD <37	0,001	-0,034	-0,297	0,228	0,794
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,038	-0,195	-0,371	-0,019	0,035
Masa urodzeniowa (g)	0,013	0,112	-0,149	0,373	0,393
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,000	0,006	-0,256	0,269	0,962
APGAR <8 punktów	0,019	0,138	-0,123	0,398	0,295
Cukrzyca ciężarnych	0,004	-0,060	-0,322	0,203	0,651
Niedoczynność tarczycy u matki	0,000	-0,025	-0,288	0,238	0,850
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,003	-0,043	-0,306	0,219	0,742
hsCRP [mg/l]	0,004	0,051	-0,212	0,313	0,701
PLT [tys/ μ l]	0,147	0,383	0,140	0,626	0,003
MPV [fL]	0,061	-0,247	-0,502	0,008	0,057

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zarówno liczba płytek, jak i droga porodu są niezależnymi czynnikami wpływającymi na wyniki parametru INTEM A5 ($R^2 = 0,233$; $p < 0,001$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 78.

Tabela 78 Wyniki regresji wieloczynnikowej dla parametru INTEM A5

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	23,541	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,057	< 0,001	0,454	0,215	0,693
Poród poprzez cięcie cesarskie	-2,909	0,014	-0,302	-0,541	-0,063

INTEM A10

W odniesieniu do parametru INTEM A10 zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu ($\beta = -0,149$, $p = 0,026$) oraz liczby płytek krwi ($\beta = 0,401$, $p = 0,001$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 79.

Tabela 79 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM A10

Efekt	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,031	0,176	-0,083	0,434	0,179
HBD <37	0,000	0,012	-0,251	0,274	0,930
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,022	-0,149	-0,248	-0,049	0,026
Masa urodzeniowa (g)	0,023	0,150	-0,110	0,410	0,252
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,000	0,060	-0,203	0,322	0,650
APGAR <8 punktów	0,027	0,164	-0,095	0,423	0,210
Cukrzyca ciężarnych	0,001	-0,027	-0,290	0,236	0,837
Niedoczynność tarczycy u matki	0,000	-0,030	-0,293	0,232	0,818
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,003	-0,053	-0,315	0,210	0,689
hsCRP [mg/l]	0,004	0,074	-0,188	0,336	0,572
PLT [tys/ μ l]	0,161	0,401	0,160	0,642	0,001
MPV [fL]	0,060	-0,245	-0,500	0,010	0,059

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zarówno liczba płytek, jak i droga porodu są niezależnymi czynnikami wpływającymi na wyniki parametru INTEM A10 ($R^2 = 0,223$; $p < 0,001$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 80.

Tabela 80 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM A10

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	33,523	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,059	< 0,001	0,464	0,219	0,709
Poród poprzez cięcie cesarskie	-2,484	0,043	-0,255	-0,501	-0,008

INTEM A20

W odniesieniu do parametru INTEM A20 zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu ($\beta = -0,125$, $p = 0,035$) oraz liczby płytek ($\beta = 0,400$, $p = 0,002$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 81.

Tabela 81 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM A20

Efekt	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,025	0,159	-0,101	0,418	0,226
HBD <37	0,002	0,049	-0,214	0,311	0,712
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,016	-0,125	-0,191	-0,059	0,034
Masa urodzeniowa (g)	0,023	0,152	-0,108	0,412	0,245
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,002	0,040	-0,222	0,303	0,761
APGAR <8 punktów	0,038	0,195	-0,063	0,453	0,136
Cukrzyca ciężarnych	0,000	-0,016	-0,279	0,246	0,900
Niedoczynność tarczycy u matki	0,020	-0,033	-0,296	0,230	0,803
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,001	-0,038	-0,301	0,225	0,774
hsCRP [mg/l]	0,012	0,084	-0,178	0,346	0,524
PLT [tys/ μ l]	0,160	0,400	0,159	0,641	0,002
MPV [fL]	0,060	-0,245	-0,500	0,010	0,059

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru INTEM A20 była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,160$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 82.

Tabela 82 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM A20

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	41,742	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,057	0,002	0,400	0,159	0,641

INTEM MCF

W odniesieniu do parametru INTEM MCF zaobserwowano istotne znaczenie drogi porodu ($\beta = -0,132$, $p = 0,031$), oraz liczby płytek ($\beta = 0,282$, $p = 0,029$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 83.

Tabela 83 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM MCF

Efekt	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,007	0,081	-0,181	0,343	0,540
HBD <37	0,002	0,202	-0,055	0,460	0,121
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,017	-0,132	-0,235	-0,029	0,031
Masa urodzeniowa (g)	0,025	0,158	-0,102	0,417	0,228
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,000	-0,018	-0,281	0,245	0,892
APGAR <8 punktów	0,005	0,072	-0,190	0,335	0,583
Cukrzyca ciężarnych	0,015	-0,124	-0,385	0,137	0,345
Niedoczynność tarczycy u matki	0,014	-0,094	-0,356	0,167	0,473
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,007	0,083	-0,179	0,345	0,528
hsCRP [mg/l]	0,065	0,109	-0,152	0,371	0,406
PLT [tys/ μ l]	0,080	0,282	0,030	0,535	0,029
MPV [fL]	0,035	-0,188	-0,446	0,070	0,150

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru INTEM MCF była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,080$) (Tabela 84).

Tabela 84 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM MCF

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	44,372	< 0,001			
PLT [tys/ μ l]	0,045	0,029	0,282	0,030	0,535

INTEM ML

W odniesieniu do parametru INTEM ML zaobserwowano istotne znaczenie płci dziecka (dla płci męskiej $\beta = 0,240$, $p = 0,045$), oraz liczby płytek ($\beta = 0,123$, $p = 0,004$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 85.

Tabela 85 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM ML

INTEM ML	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,037	0,240	0,016	0,495	0,045
HBD <37	0,001	-0,050	-0,312	0,213	0,707
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,011	0,105	-0,157	0,366	0,426
Masa urodzeniowa (g)	0,007	0,084	-0,178	0,346	0,525
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,001	0,029	-0,233	0,292	0,824
APGAR <8 punktów	0,004	0,070	-0,192	0,332	0,595
Cukrzyca ciężarnych	0,005	0,065	-0,197	0,327	0,621
Niedoczynność tarczycy u matki	0,004	0,059	-0,203	0,322	0,652
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,007	0,082	-0,180	0,344	0,534
hsCRP [mg/l]	0,047	-0,146	-0,406	0,114	0,267
PLT [tys/μl]	0,135	0,367	0,123	0,612	0,004
MPV [fL]	0,038	-0,196	-0,454	0,062	0,133

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród wymienionych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru INTEM ML była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,135$) (Tabela 86).

Tabela 86 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM MCF

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	44,37	< 0,001			
PLT	0,045	0,029	0,282	0,030	0,535

Test FIBTEM

FIBTEM CT

W odniesieniu do parametru FIBTEM CT zaobserwowano istotne znaczenie liczby płytek krwi ($\beta = -0,270$; $p = 0,037$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 87.

Tabela 87 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM CT

FIBTEM CT	R ²	β	95% PU dla β		p
HBD <37	0,007	-0,083	-0,345	0,179	0,529
Płeć męska	0,023	-0,152	-0,412	0,108	0,246
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,000	-0,009	-0,272	0,254	0,945
Masa urodzeniowa (g)	0,012	-0,055	-0,317	0,208	0,677
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,003	-0,054	-0,317	0,208	0,682
APGAR <8 punktów	0,005	-0,068	-0,330	0,195	0,607
Cukrzyca ciężarnych	0,037	0,101	-0,160	0,363	0,441
Niedoczynność tarczycy u matki	0,001	0,134	-0,127	0,394	0,308
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,001	-0,042	-0,304	0,221	0,751
hsCRP [mg/l]	0,003	-0,101	-0,362	0,161	0,444
PLT [tys/ μ l]	0,073	-0,270	-0,523	-0,017	0,037
MPV [fL]	0,004	0,064	-0,199	0,326	0,629

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród analizowanych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru FIBTEM CT była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,073$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 88.

Tabela 88 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru FIBTRM CT

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	103,31	0,002			
PLT [tys/ μ l]	-0,14	0,037	-0,270	-0,523	-0,017

FIBTEM alfa

W odniesieniu do parametru FIBTEM alfa zaobserwowano istotne znaczenie liczby płytek krwi ($\beta = -0,398$, $p = 0,002$) oraz stężenia hsCRP ($\beta = 0,254$; $p = 0,049$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 89.

Tabela 89 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM alfa

Płeć męska	R ²	β	95% PU dla β		p
HBD <37	0,004	-0,062	-0,325	0,200	0,637
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,001	0,037	-0,226	0,300	0,779
Masa urodzeniowa (g)	0,003	0,153	-0,106	0,413	0,242
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,003	-0,051	-0,314	0,211	0,697
APGAR <8 punktów	0,015	-0,121	-0,382	0,140	0,357
Cukrzyca ciężarnych	0,005	-0,140	-0,400	0,120	0,287
Niedoczynność tarczycy u matki	0,000	-0,105	-0,366	0,157	0,425
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,000	-0,144	-0,404	0,117	0,274
hsCRP [mg/l]	0,065	0,254	0,000	0,508	0,049
PLT [tys/ μ l]	0,159	-0,398	-0,639	-0,157	0,002
MPV [fL]	0,034	0,185	-0,074	0,443	0,158

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że spośród analizowanych czynników, jedynym czynnikiem o niezależnym wpływie na wynik parametru FIBTEM alfa była liczba płytek krwi ($R^2 = 0,159$). Wartości te zostały przedstawione w tabeli 90.

Tabela 90 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru FIBTRM alfa

Efekt	Parametr	p	β	95% PU dla β	
Wyraz wolny	73,685	0,000			
PLT [tys/ μ l]	-0,036	0,002	-0,398	-0,639	-0,157

FIBTEM A5

Analiza regresji wieloczynnikowej, podobnie jak analiza regresji jednoczynnikowej, nie wykazała istotnego znaczenia żadnego z wybranych parametrów na wyniki parametru FIBTEM A5 (tabela 91).

Tabela 91 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM A5

FIBTEM A5	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,002	0,039	-0,224	0,302	0,768
HBD <37	0,021	0,144	-0,116	0,404	0,272
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,002	-0,042	-0,304	0,221	0,752
Masa urodzeniowa (g)	0,024	0,149	-0,111	0,409	0,256
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,024	0,154	-0,106	0,413	0,241
APGAR <8 punktów	0,040	0,201	-0,056	0,459	0,123
Cukrzyca ciężarnych	0,020	-0,162	-0,422	0,097	0,216
Niedoczynność tarczycy u matki	0,008	0,135	-0,126	0,395	0,305
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,002	-0,059	-0,321	0,203	0,654
hsCRP [mg/l]	0,017	0,050	-0,212	0,311	0,548
PLT [tys/μl]	0,013	0,131	-0,130	0,391	0,319
MPV [fL]	0,034	-0,067	-0,330	0,195	0,610

FIBTEM A10

Analiza regresji wieloczynnikowej, podobnie jak analiza regresji jednoczynnikowej, nie wykazała istotnego znaczenia żadnego z wybranych parametrów na wyniki parametru FIBTEM A10 (tabela 92).

Tabela 92 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM A10

FIBTEM A10	R ²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,013	0,114	-0,147	0,375	0,387
HBD <37	0,017	0,131	-0,130	0,391	0,319
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,001	0,031	-0,232	0,293	0,817
Masa urodzeniowa (g)	0,022	0,115	-0,146	0,376	0,382
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,032	0,179	-0,079	0,438	0,170
APGAR <8 punktów	0,040	0,180	-0,079	0,439	0,169
Cukrzyca ciężarnych	0,026	-0,124	-0,385	0,137	0,346
Niedoczynność tarczycy u matki	0,043	-0,027	-0,289	0,236	0,840
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,006	0,014	-0,249	0,276	0,918
hsCRP [mg/l]	0,003	-0,015	-0,278	0,248	0,909
PLT [tys/μl]	0,033	0,182	-0,076	0,440	0,164
MPV [fL]	0,023	-0,152	-0,412	0,107	0,245

FIBTEM A20

Analiza regresji wieloczynnikowej, podobnie jak analiza regresji jednoczynnikowej, nie wykazała istotnego znaczenia żadnego z wybranych parametrów na wyniki parametru FIBTEM A20 (tabela 93).

Tabela 93 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM A20

FIBTEM A20	R²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,012	0,111	-0,151	0,372	0,400
HBD <37	0,014	0,120	-0,141	0,381	0,361
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,002	0,041	-0,221	0,304	0,753
Masa urodzeniowa (g)	0,011	0,111	-0,150	0,373	0,397
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,025	0,158	-0,102	0,417	0,229
APGAR <8 punktów	0,034	0,182	-0,077	0,440	0,165
Cukrzyca ciężarnych	0,012	-0,089	-0,350	0,173	0,501
Niedoczynność tarczycy u matki	0,038	0,070	-0,192	0,332	0,595
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,041	0,024	-0,238	0,287	0,853
hsCRP [mg/l]	0,007	-0,009	-0,272	0,254	0,945
PLT [tys/μl]	0,031	0,175	-0,084	0,434	0,182
MPV [fL]	0,025	-0,157	-0,417	0,103	0,231

FIBTEM MCF

Analiza regresji wieloczynnikowej, podobnie jak analiza regresji jednoczynnikowej, nie wykazała istotnego znaczenia żadnego z wybranych parametrów na wyniki parametru FIBTEM MCF (tabela 94).

Tabela 94 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM MCF

FIBTEM MCF	R²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,009	0,093	-0,168	0,355	0,478
HBD <37	0,014	0,119	-0,142	0,380	0,364
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,002	0,047	-0,215	0,310	0,720
Masa urodzeniowa (g)	0,006	0,077	-0,185	0,339	0,561
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,019	0,140	-0,121	0,400	0,288
APGAR <8 punktów	0,029	0,169	-0,090	0,428	0,196
Cukrzyca ciężarnych	0,008	-0,070	-0,332	0,192	0,593
Niedoczynność tarczycy u matki	0,073	0,072	-0,190	0,334	0,585
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,059	0,019	-0,244	0,282	0,886
hsCRP [mg/l]	0,093	0,111	-0,150	0,372	0,399
PLT [tys/μl]	0,024	0,155	-0,105	0,414	0,238
MPV [fL]	0,019	-0,137	-0,398	0,123	0,296

FIBTEM ML

Analiza regresji wieloczynnikowej, podobnie jak analiza regresji jednoczynnikowej, nie wykazała istotnego znaczenia żadnego z wybranych parametrów na wyniki parametru FIBTEM ML (tabela 95).

Tabela 95 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM ML

FIBTEM ML	R²	β	95% PU dla β		p
Płeć męska	0,001	-0,028	0,134	-0,296	0,765
HBD <37	0,000	-0,007	-0,270	0,256	0,957
Poród poprzez cięcie cesarskie	0,033	0,180	0,132	-0,084	0,177
Masa urodzeniowa (g)	0,004	0,040	0,134	-0,228	0,833
Obniżona masa urodzeniowa należna	0,012	0,110	-0,151	0,371	0,403
APGAR <8 punktów	0,043	0,207	-0,050	0,464	0,113
Cukrzyca ciężarnych	0,039	0,197	-0,061	0,454	0,132
Niedoczynność tarczycy u matki	0,083	0,095	-0,166	0,357	0,469
Nadciśnienie tętnicze u matki	0,033	-0,018	-0,281	0,244	0,890
hsCRP [mg/l]	0,041	0,015	-0,248	0,278	0,911
PLT [tys/μl]	0,000	0,016	-0,247	0,279	0,903
MPV [fL]	0,002	0,048	-0,215	0,311	0,716

V. DYSKUSJA

Tromboelastometria jest metodą wiskoelastyczną, pozwalającą na kompleksową ocenę hemostazy, zarówno w zakresie hemostazy pierwotnej, wtórnej, jak i aktywności fibrynolitycznej, co ma szczególne znaczenie w diagnostyce przyłóżkowej typu Point of Care (POC). Standardowe badania laboratoryjne (SBL) wykazują ograniczenia w powyższym zakresie, co sprawia, że ich użyteczność kliniczna we wczesnym wykrywaniu zaburzeń hemostazy nie jest wystarczająca.

Algorytmy diagnostyczno-terapeutyczne z zastosowaniem metod wiskoelastycznych, opartych na systemie ROTEM lub TEG, zostały wdrożone do praktyki klinicznej głównie u dorosłych pacjentów, szczególnie w aspekcie przeprowadzania zabiegów chirurgicznych i leczenia urazów. W grupie noworodków w celu wykonania badania tromboelastometrycznego częściej sięga się do krwi pępowinowej, niż do krwi obwodowej ze względu na większą dostępność tego materiału biologicznego [112-115]. Obecnie w piśmiennictwie dostępne są tylko bardzo nieliczne prace analizujące przebieg hemostazy we krwi obwodowej u noworodków w oparciu o badanie tromboelastometryczne, a wyniki tych badań są zróżnicowane. Możliwość szerszego wykorzystania tromboelastometrii, często podkreślana przez neonatologów, determinowana jest jednak koniecznością standaryzacji metody, w tym wyznaczenia wartości referencyjnych dla populacji noworodków [112, 116-123]. Badania będące przedmiotem rozprawy doktorskiej wpisują się w tę aktualną tematykę, naznaczoną licznymi, niepoznanyimi zagadnieniami z zakresu fizjopatofizjologii hemostazy noworodków.

Głównym celem niniejszej pracy była ocena procesu hemostazy we krwi obwodowej 60 noworodków z zastosowaniem tromboelastometrii. Badania zostały przeprowadzone w ciągu 48 godzin od urodzenia, objęły trzy testy, mianowicie EXTEM, INTEM oraz FIBTEM. Analizowano wpływ płci, wieku ciążowego, drogi porodu, masy urodzeniowej, masy urodzeniowej należnej, punktacji w skali APGAR, występowania chorób u matki takich jak cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, czy nadciśnienie tętnicze na badanie tromboelastometryczne krwi obwodowej. Dodatkowo w badaniu uwzględniono tło zapalne (hsCRP) oraz parametry płytkowe (liczba płytek krwi i MPV).

Do najważniejszych obserwacji płynących z badań własnych należy wykazanie u badanych noworodków istotnego wpływu drogi porodu oraz liczby płytek krwi na przebieg hemostazy analizowanej w oparciu o system ROTEM.

Wiek ciążowy

Na wstępie analizie poddano wpływ wieku ciążowego na parametry tromboelastometryczne. Ciekawą obserwacją jest fakt, że zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej, spośród parametrów EXTEM jedynie wartości parametru EXTEM ML, który jest wykładnikiem aktywności fibrynolitycznej, były różne w zależności od tygodnia porodu. U noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży obserwowano szybszą aktywację fibrynolizy w porównaniu z noworodkami urodzonymi pomiędzy 37 a 41 tygodniem ciąży (Me = 18,00% vs. 9,00%, $p = 0,007$). Podkreślić należy, że w analizie regresji wykazano również, że spośród wymienionych czynników, czynnikami mającymi wpływ na wartość EXTEM ML, oprócz wieku urodzeniowego, była liczba płytek krwi. Zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej, nie zaobserwowano wpływu wieku ciążowego na parametry INTEM oraz FIBTEM, w tym również wartości ML.

W dostępnym piśmiennictwie jest zaledwie kilka prac, w których badano wpływ wieku ciążowego na parametry lizy skrzepu. Zaobserwowano słaby wpływ wieku ciążowego na parametry lizy skrzepu zarówno w zakresie EXTEM, jak i INTEM. Autorzy cytowanego badania wiążą to zjawisko z wpływem niższego stężenia białek, będących inhibitorami fibrynolizy we wcześniejszych tygodniach ciąży [118]. Wśród obserwacji przeprowadzonych we krwi obwodowej największym dotychczas wykonanym badaniem było badanie Sokou i wsp. z 2017 roku. Do badania włączono noworodki urodzone między 37 a 40 tygodniem oraz klinicznie stabilne wcześniaki. Ważną obserwacją płynącą z tego badania, spójną z badaniami własnymi, było wykazanie zwiększonej aktywności fibrynolitycznej w teście EXTEM u wcześniaków. W zakresie parametrów tromboelastometrycznych opisujących aktywację procesu krzepnięcia i tworzenie skrzepu (CT, CFT, kąt alfa) oraz parametrów opisujących spójność skrzepu (A10, A20 i MCF) stwierdzono porównywalne wartości w grupie noworodków urodzonych o czasie z grupą wcześniaków, co jest zgodne z badaniami własnymi. Należy jednak podkreślić, że w badaniach własnych włączonych było tylko 10 wcześniaków. Ci sami autorzy analizowali również wpływ wieku ciążowego na parametry tromboelastometryczne we krwi pępowinowej. Wyniki były podobne do tych uzyskanych z krwi obwodowej noworodka [116]. Warto również podkreślić, że badanie Sokou i wsp. obejmowało tylko test EXTEM, nie uwzględniało testów INTEM i FIBTEM.

Odnosząc się do metodologii testów wiskoelastycznych jako tych, które umożliwiają szybką całościową ocenę hemostazy krwi pełnej w małych objętościach krwi, w dyskusji można

odnieć się również do przeprowadzonych badań opartych na systemie TEG. Jednocześnie pamiętając, że w systemach ROTEM i TEG uzyskuje się bardzo podobne zapisy graficzne, natomiast różnią się one oznaczeniami rejestrowanych parametrów (przykładem może być czas krzepnięcia (*Coagulation Time*, CT) w systemie ROTEM, który odpowiada parametrowi R w systemie TEG), inne są też wartości liczbowe dla poszczególnych parametrów.

Motta i wsp. badali wcześniaki bez klinicznych wykładników zaburzeń hemostazy, z czego połowę grupy stanowiły noworodki urodzone poniżej 32 tygodnia (tzw. „wczesne wcześniactwo”) natomiast drugą grupę stanowiły noworodki urodzone między 32 a 37 tygodniem (tzw. „umiarkowane/późne wcześniactwo”). Próbkę krwi pełnej pobrano w ciągu 36 godzin po urodzeniu (w badaniach własnych krew pobierana była w ciągu pierwszych 48 godzin życia noworodka). Wykonano test TEG. Podobnie jak w badaniach własnych zaobserwowano nasiloną fibrylizę u „młodszych” wcześniaków, w tej grupie zaobserwowano również zmniejszoną wytrzymałość skrzepu na siły ścinające, oznaczone jako G w systemie TEG. Wartości parametrów opisujących aktywację krzepnięcia (czas krzepnięcia, czas tworzenia się skrzepu, kąt α) oraz maksymalna spójność skrzepu (MA) były podobne, niezależnie od wieku ciążowego [124].

Wpływ drogi porodu na przebieg hemostazy

Kolejnym badanym czynnikiem był wpływ drogi porodu na przebieg hemostazy. Proces tworzenia stabilnego skrzepu, wyrażony jako parametr INTEM CFT, oraz jego kinetyka, którą charakteryzuje kąt alfa, są większe i zachodzą szybciej w czasie w przypadku noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury (odpowiednio CFT 86 s vs. 128 s, $p = 0,011$ oraz kąt alfa 72,5 vs. 65,5, $p = 0,013$). Pogłębiona analiza wieloczynnikowa potwierdziła niezależny wpływ drogi porodu, szczególnie na parametry INTEM (CFT, α , A5, A10, A20, MCF). Zastanawiające, że silniejsza predykcja w analizie wieloczynnikowej wystąpiła w ramach aktywacji krzepnięcia drogą wewnątrzpochodną, która związana jest z czynnikami kontaktu. Najwcześniej, bo już po pierwszym miesiącu życia, normalizuje się stężenie wielkocząsteczkowego kininogenu. Kolejne czynniki kontaktu (osoczowy czynnik XI, XII, oraz prekalikreina osoczowa) osiągają poziom jak u osób dorosłych, dopiero w 6. miesiącu po urodzeniu. Mimo iż u noworodków obniżone jest stężenie czynników kontaktu w porównaniu z osobami dorosłymi, wydają się one w pełni funkcjonalne. Możliwe są również inne procesy, takie jak autoaktywacja czynnika XII, które powodują, że droga wewnątrzpochodna spełnia swoją rolę [63]. Spośród parametrów charakteryzujących układ zewnątrzpochodny, w teście

EXTEM, zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej, noworodki urodzone poprzez cięcie cesarskie miały istotnie wyższe wyniki parametrów A20 oraz MCF, co wskazuje na wysoką spójność i stabilność skrzepu, w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury. Spośród parametrów FIBTEM istotne różnice w zależności od drogi porodu zaobserwowano w odniesieniu do parametru FIBTEM ML. Noworodki urodzone poprzez cięcie cesarskie miały istotnie niższy wynik tego parametru w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury, co może wskazywać na wolniejszą aktywację procesu fibrylizacji w grupie noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie.

Theodoraki (2020) natomiast badając wpływ drogi porodu (tj. poród siłami natury vs. cięcie cesarskie) na parametry tromboelastometryczne z zastosowaniem systemu ROTEM nie obserwował wpływu na żaden z parametrów tromboelastometrycznych [118].

Analizując z kolei badania tromboelastometryczne oparte na systemie TEG należy przywołać badanie Liu i wsp., do którego włączono noworodki urodzone o czasie [125]. Autorzy przytoczonego badania wnioskowali, podobnie jak w badaniach własnych, że tworzenie fibryny przebiegało szybciej w przypadku rozwiązania porodu drogą cięcia cesarskiego niż podczas porodu siłami natury. Autorzy podkreślają, że krew noworodków jest utrzymywana w stanie hipokoagulacji i hiperfibrylizacji. Stan dynamicznej równowagi między krzepnięciem a fibrylizacją u noworodków jest możliwy, pomimo tego, że stężenie czynników krzepnięcia u noworodków wynosi około 50% wartości obserwowanych u dorosłych. Jednocześnie należy pamiętać, że stan dynamicznej równowagi między krzepnięciem a fibrylizacją ulega łatwemu zachwianiu i zależy od wieku ciążowego. Natomiast, podobnie jak w badaniach własnych, proces tworzenia stabilnego skrzepu, wyrażony jako parametr K (w systemie ROTEM odpowiada parametrowi CFT), oraz jego kinetyka, którą charakteryzuje kąt alfa, zarówno u noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie, jak i noworodków urodzonych siłami natury, były zbliżone. Nie zaobserwowano również różnic w parametrach MA (w systemie ROTEM odpowiada parametrowi MCF) w zależności od sposobu porodu [125]. Inicjacja porodu odgrywa kluczową rolę w aktywacji układu krzepnięcia u noworodków. Podczas porodu drogą pochwową ucisk główki płodu podczas przechodzenia przez kanał rodny wyzwała uwalnianie czynników krzepnięcia, sprzyjając w ten sposób aktywacji krzepnięcia [126]. Natomiast w przypadku cięcia cesarskiego brak jest takich bodźców mechanicznych. Poród pochwowy wiąże się z fizycznym obciążeniem noworodka podczas przechodzenia przez kanał rodny, aktywując płodową oś podwzgórze-przysadka-nadnercza i prowadząc do uwolnienia hormonów stresu, w tym kortyzolu i katecholamin.

Te hormony stresu mogą wpływać na układ krzepnięcia. W przeciwieństwie do tego, cesarskie cięcie omija ten etap porodu, co skutkuje zmniejszoną ekspozycją na wywołaną stresem aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i późniejsze uwalnianie hormonów [126-128]. Podczas porodu fizjologicznego płód jest ekspozycyjnie na działanie hormonów matczynych, w tym oksytocyny i hormonów stresowych, takich jak kortyzol i katecholaminy, które mogą wpływać na hemostazę pierwotną oraz wtórną [126-129]. Oksytocyna ma działanie złożone zarówno prokoagulacyjne, jak i antykoagulacyjne. Jest hormonem, który może indukować agregację płytek krwi i zwiększać ich aktywację, sprzyjając jednocześnie aktywacji krzepnięcia. Oksytocyna zwiększa ekspresję czynnika tkankowego, kluczowego inicjatora kaskady krzepnięcia, co prowadzi do nasilonej trombinogenezy, ale również może modulować układ fibrynolityczny poprzez zmniejszanie uwalniania tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) ze wzmożonym uwalnianiem z płytek krwi PAI-1. Oksytocyna, poprzez hamowanie adhezji i agregacji płytek krwi, wpływa korzystnie na funkcję śródbłonna. Natomiast zwiększona produkcja tlenku azotu determinuje właściwości przeciwwzakrzepowe i wazodylatacyjne endotelium [126, 129]. Kortyzol natomiast zwiększa agregację i aktywację płytek krwi. Zwiększa również ekspresję cząsteczek adhezyjnych płytek krwi takich jak glikoproteina IIb/IIIa, która ułatwia agregację płytek krwi. Kortyzol stymuluje wątrobę do produkcji i uwalniania różnych czynników krzepnięcia, w tym czynnika VII, czynnika von Willebranda i fibrynogenu. Te czynniki krzepnięcia są kluczowe dla powstawania i stabilności zakrzepu krwi. Kortyzol moduluje fibrynolizę, poprzez ograniczenie wytwarzania i uwalniania tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), który jest odpowiedzialny za przekształcanie plazminogenu w plazminę, enzymu odpowiedzialnego za upłynnienie zakrzepu. Podkreślić należy, że kortyzol moduluje fibrynolizę w dwojaki sposób – albo podobnie jak oksytocyna hamuje fibrynolizę, poprzez zwiększenie produkcji PAI-1, albo pobudza fibrynolizę poprzez stymulację produkcji tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) [130]. U noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie brak lub opóźnienie aktywacji hormonów związanych z porodem, w tym kortyzolu, może skutkować zmniejszeniem produkcji tPA, co prowadzi do zmniejszenia fibrynolizy i obniżenia parametru ML w FIBTEM. Podczas porodu drogą pochwową ucisk główki płodu na miednicę matki sprzyja czasowemu zmniejszeniu przepływu krwi w macicy. To zmniejszenie przepływu krwi wyzwała uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i nasila fibrynolizę, przyczyniając się w ten sposób do obserwowanych wyższych wartości parametru ML. W przeciwieństwie do tego, cięcie cesarskie omija ten ucisk, powodując stosunkowo mniejsze zmiany w przepływie krwi i potencjalnie zmniejszając uwalnianie tPA i fibrynolizę.

Zastosowanie znieczulenia podczas cięcia cesarskiego może również wpływać na parametry krzepnięcia [131-134]. Podczas cięcia cesarskiego reakcja stresowa może być osłabiona lub zmieniona, co może wpływać na hemostazę noworodka. Katecholaminy (adrenalina i norepinefryna) mogą wpływać na krzepnięcie poprzez wiązanie się z receptorami płytek krwi, promując aktywację i agregację płytek krwi, zwiększając pogotowie prozakrzepowe. Katecholaminy powodują zwężenie naczyń, co prowadzi do wzrostu ciśnienia krwi i zmniejszenia przepływu krwi. Może to przyczynić się do agregacji płytek krwi i tworzenia się zakrzepów. Katecholaminy mogą stymulować uwalnianie czynników krzepnięcia, takich jak czynnik von Willebranda oraz mogą hamować fibrynolizę poprzez zmniejszanie uwalniania tPA i aktywację PAI-1.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że noworodki urodzone drogą pochwową charakteryzowały się wyższą liczbą krwinek czerwonych i płytek krwi w porównaniu z tymi urodzonymi poprzez cesarskie cięcie [135]. Zjawisko to nie jest w pełni poznane, może mieć związek z większą zawartością wody w organizmie podczas porodów cesarskich. Możliwe jest również, że transfer wody z układu wewnątrznaczyniowego do układu pozanaczyniowego jest wyzwalany przez poród, a początek tego procesu ma miejsce wewnątrzmaciczne [136].

Wpływ płci

W badaniach własnych analizowano wpływ płci na parametry tromboelastometryczne. Parametry opisujące EXTEM i FIBTEM nie różniły się istotnie w zależności od płci. Natomiast spośród parametrów INTEM istotnie wyższe wartości zaobserwowano w zakresie parametru INTEM ML u dziewczynek w porównaniu z chłopcami (Me = 9% vs. 5%, $p = 0,011$). W badaniu przeprowadzonym w latach 2017-2020, do którego zostały włączone zdrowe noworodki urodzone o czasie z medianą wieku ciążowego 39 tygodni i medianą masy urodzeniowej 3300 g, analiza statystyczna wykazała, że płeć dziecka nie miała wpływu na większość parametrów ROTEM. Jednak ciekawą obserwacją płynącą z cytowanego badania są obniżone parametry lizy skrzepu u chłopców [118]. Podobne wnioski wysunął Oswald i wsp. Badanie Oswalda jednak obejmowało niejednorodną grupę, którą stanowiły zdrowe noworodki i niemowlęta w wieku 0–3 miesięcy [112]. Autorzy cytowanych badań wiążą szybszą aktywację fibrynolizy u dziewczynek z wpływem hormonów żeńskich, takich jak estrogen, na układ krzepnięcia. Wnioski badań własnych są spójne z cytowanymi badaniami [Theodoraki 2020, Oswald 2010] [112, 118].

Masa urodzeniowa i masa urodzeniowa należna

Kolejnym analizowanym czynnikiem wpływającym na parametry tromboelastometryczne była masa urodzeniowa. Zaobserwowano zwiększoną spójność skrzepu w drodze zewnątrzpochodnej (EXTEM), wyrażoną parametrami A5, A10, A20 i MCF, u noworodków z większą masą urodzeniową, co znalazło również odzwierciedlenie w analizie wieloczynnikowej. Autorzy (Theodoraki (2020) [118], Sokou (2019) [119], (Raffaelli) 2019 [137] nie obserwowali związku między masą urodzeniową ciała a parametrami tromboelastometrycznymi. Theodoraki natomiast zaobserwował nasiloną fibrynolizę w 60 minucie badania tromboelastometrycznego w teście INTEM u noworodków z większą masą urodzeniową, autor nie tłumaczy jednak podłoża tego zjawiska. W badaniu Sokou i wsp. z 2019 roku, do którego włączono noworodki o zbyt małej masie urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego (*small for gestational age*, SGA) oraz noworodki o prawidłowej masie urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego (*gestational age weight*, AGA), wysunięto wniosek, że układ krzepnięcia w grupie SGA jest w pełni funkcjonalny. Jednak należy podkreślić, że aktywacja krzepnięcia EXTEM, wyrażona parametrem CT, w tej grupie noworodków była wydłużona. Porównując noworodki SGA urodzone o czasie z noworodkami AGA urodzonymi o czasie oraz wcześniaki SGA z wcześniakami AGA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w żadnym z parametrów EXTEM w odniesieniu do czasu porodu [119]. Badanie nie obejmowało testów INTEM i FIBTEM.

Raffaelli i wsp. (2019) [137] zaobserwowali, że parametry aktywacji procesu krzepnięcia oraz maksymalna spójność skrzepu u noworodków z bardzo niską masą urodzeniową (*Very Low Birth Weight*, VLBW) wykazały hipokoagulację w porównaniu z noworodkami donoszonymi o prawidłowej masie ciała. W cytowanym badaniu wykorzystano system TEG. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów Oddziału Intensywnej Terapii Noworodków. Krew była pobierana przy urodzeniu oraz w 3-5., 10. i 30. dobie życia. Autorzy również oznaczali standardowe parametry krzepnięcia (PT, aPTT). We wnioskach badacze podkreślili, że zdrowe noworodki VLBW mają względnie zrównoważony funkcjonalnie układ hemostatyczny, pomimo obserwowanych wydłużonych czasów krzepnięcia. Ponadto badacze zaobserwowali w tej grupie noworodków, w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie z prawidłową masą ciała, fenotyp hipokoagulacyjny normalizujący się w ciągu pierwszego miesiąca życia [138-148].

Badania własne poszerzono o obliczenie masy urodzeniowej należnej przy użyciu siatek centylowych Fentona. Masa urodzeniowa należna zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej, nie różnicowała badanych noworodków pod względem parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM. W cytowanych badaniach (Theodoraki 2020, Sokou 2019, Raffaelli 2019) [118, 119, 137] nie ma informacji odnośnie wyznaczenia masy urodzeniowej należnej – z opisu metodologii można wnioskować, że autorzy posługiwali się tylko masą urodzeniową.

Punktacja APGAR

W badaniach własnych analizowano wpływ punktacji w skali APGAR w pierwszej minucie życia na parametry tromboelastometryczne. Zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM.

W badaniu Konstantinidi i wsp. [117] oceniali profil hemostatyczny u noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym w porównaniu z grupą zdrowych noworodków w oparciu o system ROTEM, przy użyciu wyłącznie testu EXTEM. Autorzy wykazali hipokoagulację u noworodków z asfiksją okołoporodową w porównaniu ze zdrowymi noworodkami. Krew niedotlenionych noworodków charakteryzowała się wydłużeniem czasu aktywacji krzepnięcia, co było wyrażone parametrami CT, CFT, kąt alfa oraz mniejszą spójnością skrzepu w porównaniu ze zdrowymi noworodkami. Niedotlenienie okołoporodowe, prowadzące do niedokrwienia okołoporodowego, dotyczy przerwania przepływu krwi płodu i upośledzenia wymiany gazowej. Prowadzi do postępującej hipoksji, wystąpienia hiperkarbii i kwasicy. Nasilenie powyższych zjawisk zależy od czasu trwania incydentu niedotlenienia. Układ hemostatyczny u noworodków nie jest w pełni dojrzały. Czynniki krzepnięcia nie przenikają przez łożysko; są one syntetyzowane przez płód niezależnie, co skutkuje obniżonym poziomem czynników kontaktu i czynników zależnych od witaminy K oraz zmniejszonym wytwarzaniem trombiny w porównaniu z dorosłymi [105, 106]. Pomimo tej niedojrzałości układ hemostatyczny wydaje się być sprawny funkcjonalnie u zdrowych noworodków. Jednak ta delikatna równowaga hemostatyczna jest zaburzona u noworodków chorych, takich jak noworodki z niedotlenieniem okołoporodowym, które może predysponować do wystąpienia krwotoku i/lub zakrzepicy [149, 150]. Łagodna małopłytkowość jest dość częstym zjawiskiem u noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym. Dysfunkcja płytek jest uważana za główny czynnik koagulopatii u tych

noworodków i wynika ze zwiększonych ilości tromboksanu i trombopoetyny uwalnianych po epizodzie hipoksji i podczas reoksygenacji [150, 151].

Choroby u matki

W badaniach własnych oceniano również wpływ chorób matki na parametry tromboelastometryczne. Wystąpienie chorób u matki, takich jak cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, czy nadciśnienie tętnicze, zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i pogłębionej analizie wieloczynnikowej, nie różnicowało badanych noworodków pod względem parametrów EXTEM, INTEM i FIBTEM. Wyniki badań własnych są spójne z obserwacjami innych autorów [101, 108]. Należy również wspomnieć, że w badaniach własnych u noworodków, których matki miały nadciśnienie tętnicze, obserwowano znamienne statystycznie większe wartości MPV, co jest objawem niedojrzałości funkcjonalnej płytek krwi. W jednym z dostępnych badań [135] badacze zaobserwowali niższą liczbę płytek krwi w krwi pępowinowej noworodków, których matki chorowały na nadciśnienie tętnicze. Mechanizm tego zjawiska nie jest wyjaśniony. Jednakże jest to tylko zasygnalizowanie pewnego zjawiska. Należy pamiętać o ograniczeniach, zarówno badań własnych (liczba matek z nadciśnieniem tętniczym wynosiła 10), jak i cytowanego badania [135], w którym materiałem była krew pępowinowa.

hsCRP i parametry płytkowe

Kolejnymi badanymi czynnikami były stężenie hsCRP, liczba płytek krwi oraz średnia objętość płytki krwi. Liczba płytek krwi znacząco korelowała ze zwiększoną spójnością skrzepu w 5, 10, 20 minucie w EXTEM oraz z nasiloną lizą skrzepu w INTEM. Należy również podkreślić, że w pogłębionej analizie wieloczynnikowej zarówno w EXTEM, jak i INTEM, w odniesieniu do parametrów CFT, alfa, A5, A10, A20, MCF, ML zaobserwowano istotne znaczenie liczby płytek. Obserwacje te pozostają w zgodzie z badaniem Theodoraki (2020) [108].

W badaniach własnych w analizie jednoczynnikowej wykazano, że stężenie hsCRP i wartość MPV nie wpływały na parametry EXTEM i INTEM. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono natomiast, że niezależnym czynnikiem wpływającym na FIBTEM α jest stężenie hsCRP. U noworodków z niższymi wartościami hsCRP obserwowano zwiększoną dynamikę tworzenia skrzepu. W badaniach własnych noworodki urodzone przed 37. tygodniem ciąży miały niższe (na granicy istotności statystycznej) stężenie białka C-reaktywnego ($Me = 2,30 \text{ mg/l}$) w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie, tj. pomiędzy

37 a 41 tygodniem ciąży (Me = 4,54, p = 0,049). Podobne wnioski zaobserwowali Perrone i wsp. [152].

W badaniach własnych stężenia białka C-reaktywnego, liczba płytek i średnia objętość płytki nie różniły się w zależności od drogi porodu, masy urodzeniowej, masy urodzeniowej należnej, wystąpienia cukrzycy ciężarnych, czy niedoczynności tarczycy u matki. Stężenie białka C-reaktywnego i MPV przyjmowały zbliżone wartości u dziewczynek i chłopców. W badanej grupie, dziewczynki miały istotnie wyższe wyniki w zakresie liczby płytek krwi (Me = 277,00 tys/ μ l) w porównaniu z chłopcami (Me = 231 tys/ μ l, p = 0,037). Punktacja uzyskana w skali APGAR w pierwszej minucie życia nie różnicowała badanych noworodków pod względem stężenia białka C-reaktywnego oraz liczby płytek krwi, natomiast noworodki, które uzyskały poniżej 8 punktów w skali APGAR w pierwszej minucie życia, wykazywały większą objętość płytki krwi.

Autorzy wcześniej cytowanego badania [108] analizowali również wpływ stężenia hemoglobiny i wartość hematokrytu na parametry tromboelastometryczne. Zarówno w EXTEM, jak i w INTEM, wraz z wyższymi poziomami hemoglobiny i hematokrytu wydłużał się czas aktywacji krzepnięcia, obniżona była spójność skrzepu (szczególnie w 5 i 10 minucie) oraz nasilony był proces lizy skrzepu.

W innym badaniu „profil hipokoagulacji”, wyrażony jako wydłużenie czasów krzepnięcia i tworzenia skrzepu w testach INTEM/EXTEM oraz zmniejszenie spójności skrzepu w 5 minucie w testach INTEM/FIBTEM, zaobserwowano u noworodków z wyższym poziomem hematokrytu, zgodnie z wcześniej opublikowanymi badaniami [153]. Z przeglądu literatury wynika, że noworodki urodzone drogą pochwową charakteryzowały się wyższą liczbą krwinek czerwonych i płytek krwi w porównaniu z tymi urodzonymi poprzez cesarskie cięcie [135]. Zjawisko to nie jest w pełni poznane, może mieć związek z większą zawartością wody w organizmie podczas porodów cesarskich [136].

W piśmiennictwie brak dostępnych badań, które równolegle, obok badania CRP, oceniałyby wpływ MPV na parametry tromboelastometryczne. Jedynym dostępnym opracowaniem, które w sposób pośredni odnosi się do tego zagadnienia, jest badanie Sokou. Celem tego badania była ocena potencjalnej roli testu EXTEM we wczesnym wykrywaniu sepsy u noworodków. W badaniu brały udział hospitalizowane noworodki podzielone na dwie grupy: grupa A obejmowała noworodki z potwierdzoną sepsą, natomiast grupa B obejmowała noworodki z podejrzeniem sepsy; grupą kontrolną były zdrowe noworodki. Noworodki

z rozpoznaną sepsą miały znacznie wydłużony czas krzepnięcia (CT) i czas tworzenia skrzepu (CFT) oraz zmniejszoną maksymalną spójność skrzepu (MCF) w porównaniu z noworodkami z podejrzeniem sepsy lub zdrowymi noworodkami. Parametry EXTEM (CT, CFT, MCF) potwierdziły wczesne pojawienie się hipokoagulacji w posocznicy noworodków. Hipokoagulacja może pogłębiać się wraz z pogorszeniem stanu pacjenta i nasileniem sepsy. Trombocyty uczestniczą w odpowiedzi zapalnej poprzez interakcje z leukocytami i aktywowanym, w przebiegu zapalenia, śródbłonkiem naczyniowym, czego efektem jest udowodniona aktywacja procesów krzepnięcia. W stanach zapalnych obserwuje się wzrost liczby płytek krwi. U noworodków z sepsą, u których choroba zakończyła się zgonem stwierdzono, że liczba płytek krwi była istotnie niższa, natomiast MPV było istotnie wyższe w porównaniu z łagodniejszym przebiegiem sepsy, niezakończonym śmiercią. Jest to świadectwo zużycia płytek krwi i w konsekwencji przechodzenie do krwi obwodowej coraz młodszych form [154-158]. Badania tromboelastometryczne pozwalają na bardzo szybkie wykrycie zaburzeń krzepnięcia w przebiegu sepsy u noworodków [121].

Podsumowanie badań własnych

W podsumowaniu należy podkreślić, że krytyczna analiza badań własnych wskazuje na wiele ograniczeń i skutkuje kolejnymi pytaniami, które należałoby rozstrzygnąć. Uzyskane wyniki obejmują nieliczną grupę wcześniaków (10), czy urodzonych przez matki z nadciśnieniem tętniczym (8). Nie udało się przeprowadzić równoległej analizy krwi pępowinowej i obwodowej z zastosowaniem tromboelastometrii, a uzyskane wyniki obejmują czas tylko pierwszych 48 godzin życia noworodka. Badania własne mają przede wszystkim charakter poznawczy, jednakże trzeba podkreślić ich potencjał aplikacyjny w diagnostyce zaburzeń hemostazy przy wykorzystaniu tromboelastometrii.

Atutem badań własnych jest fakt, że wpisują się w aktualny kierunek badań hemostazy. Ponadto można uznać, że zaletą badania jest równoczesne zastosowanie trzech testów (EXTEM, INTEM, FIBTEM), podczas gdy nieliczne dostępne badania bazują głównie na pojedynczych testach.

Z kolei analizując wyniki badań w zakresie ścieżki zewnątrz- i wewnątrzpochodnej krzepnięcia zaobserwowano pewne różnice związane np. z retrakcją skrzepu i jego lizą. Wyjaśnienie tych mechanizmów wymaga dalszych badań. Zaobserwowano wpływ drogi porodu i liczby płytek krwi na przebieg hemostazy, również spostrzeżono pewien trend do wpływu płci i masy urodzeniowej na przebieg fibrynolizy. Zastosowanie tromboelastometrii w stanach chorobowych wykazujących zaburzenia hemostazy okazuje się kluczowe dla wczesnej diagnozy, rokowania i postępowania terapeutycznego. Wyniki mogą mieć również wkład w ustalenie wartości referencyjnych i wykorzystanie tromboelastometrii w diagnostyce powikłań krwotocznych i innych zaburzeń krzepnięcia, szczególnie u narażonych na takie powikłania wcześniaków. Ważna jest również niewielka ilość krwi potrzebna do badania oraz krótki czas badania. Rezultaty badań własnych zachęcają do szerszego stosowania tromboelastometrii w grupie noworodków.

VI. WNIOSKI

1. Wiek ciążowy nie wpływał istotnie na kinetykę tworzenia się skrzepu oraz jego spójność, natomiast u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży zaobserwowano szybszą aktywację układu fibrynolitycznego w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie.
2. Zaobserwowano wpływ płci żeńskiej na szybszą retrakcję skrzepu i jego upłynnianie, ale tylko w zakresie parametru INTEM, a także wpływ większej masy urodzeniowej na dynamikę tworzenia się skrzepu w zakresie parametru EXTEM. Nie potwierdzono tej obserwacji w odniesieniu do wyliczonej należnej masy urodzeniowej.
3. Wykazano znaczący wpływ drogi porodu na proces tworzenia się, spójność i stabilność skrzepu. Mechanizm aktywacji krzepnięcia zachodził szybciej i efektywniej u noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie w porównaniu z porodem pochwowym.
4. W badaniu tromboelastometrycznym nie obserwowano istotnego wpływu stężenia białka C-reaktywnego na przebieg hemostazy.
5. Analiza regresji jedno- i wieloczynnikowej potwierdziła istotny wpływ na proces aktywacji krzepnięcia i formowania stabilnego skrzepu dwóch kluczowych czynników, drogi porodu oraz liczby płytek krwi.
6. Badania pokazały, że w celu kompleksowej oceny hemostazy należałoby wykonywać równocześnie trzy podstawowe testy EXTEM, INTEM i FIBTEM, ponieważ część mechanizmów ujawnionych w badaniu zależnych jest od drogi aktywacji krzepnięcia.

VII. PIŚMIENNICTWO

1. Thon JN, Italiano JE. Platelets: Production, Morphology and Ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;12(210):3–22.
2. Thon JN, Italiano JE Jr. Does size matter in platelet production? *Blood.* 2012;120(8):1552–1561.
3. Ribatti D, Crivellato E. Giulio Bizzozero and the discovery of platelets. *Leuk Res.* 2007;31(10):1339-1341.
4. Brewer DB. M. Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *Br J Haematol.* 2006;133(3):251-258.
5. George JN. Platelets. *Lancet.* 2000;355(9214):1531-1539.
6. Chaudhary PK, Kim S, Kim S. An Insight into Recent Advances on Platelet Function in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6022):1-39.
7. Cognasse F, Duchez AC, Audoux E, Ebermeyer T, Arthaud CA, Prier A, Eyraud MA, Mismetti P, Garraud O, Bertolotti L, Hamzeh-Cognasse H. Platelets as Key Factors in Inflammation: Focus on CD40L/CD40. *Front Immunol.* 2022;13(2):1-11.
8. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195–198.
9. Williams O, Sergent SR. Histology, Platelets. *StatPearls Publishing.* 2022;32(11):1-5.
10. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int.* 2016;43(16):1-5.
11. Montague SJ, Lim YJ, Lee WM, Gardiner EE. Imaging Platelet Processes and Function- Current and Emerging Approaches for Imaging in vitro and in vivo. *Front Immunol.* 2020;78(11):1-17.
12. Hechler B, Dupuis A, Mangin PH, Gachet C. Platelet preparation for function testing in the laboratory and clinic: Historical and practical aspects. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):615-625.
13. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):449-458.
14. Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets.* 2015;26(4):286–292.

15. Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Intervention Cardiology Clinics*. 2017;6(1):1–12.
16. Welsh JD, Stalker TJ, Voronov R, Muthard RW, Tomaiuolo M, Diamond SL, Brass LF. A systems approach to hemostasis: 1. The interdependence of thrombus architecture and agonist movements in the gaps between platelets. *Blood*. 2014;124(11):1808–1815.
17. Joshi S, Whiteheart SW. The Nuts and Bolts of the Platelet Release Reaction. *Platelets*. 2017;28(2):129–137.
18. Gaertner F, Massberg S. Blood Coagulation in Immunothrombosis—At the Frontline of Intravascular Immunity. *Semin Immunol*. 2016;28(6):561–569.
19. Kim S-J, Davis RP, Jenne CN. Platelets as Modulators of Inflammation. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):91–101.
20. Nurden AT. The biology of the platelet with special reference to inflammation, wound healing and immunity. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23(4):726–751.
21. Folestad E, Kunath A, Wågsäter D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models. *Mol Aspects Med*. 2018;62(8):1–11.
22. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):1–11.
23. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(1):2441–2448.
24. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(8):663-672.
25. Scridon A. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis-From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):1-18.
26. Pieters M, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):161–172.
27. Wolberg AS. Determinants of fibrin formation, structure, and function. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(5):349-356.
28. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005;70:247-299.

29. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017;82:405-456.
30. Litvinov RI, Pieters M, de Lange-Loots Z, Weisel JW. Fibrinogen and Fibrin. *Subcell Biochem.* 2021;96(1):471-501.
31. Al-Koussa H, AlZaim I, El-Sabban ME. Pathophysiology of Coagulation and Emerging Roles for Extracellular Vesicles in Coagulation Cascades and Disorders. *J Clin Med.* 2022;11(16):4932-4960.
32. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):32-43.
33. Agarwala R, Millar CM, Campbell JP. Haemostatic disorders in pregnancy. *BJA Education.* 2020;20(5):150-157.
34. Goldman BG, Hehir MP, Yambasu S, O'Donnell EM. The presentation and management of platelet disorders in pregnancy. *Eur J Haematol.* 2018;100(6):560-566.
35. Fogerty AE. Thrombocytopenia in pregnancy: mechanisms and management. *Transfus Med Rev.* 2018;32(4):225-229.
36. Veen CSB, Durian MF, Kruip MJHA, Ahmadi M, Petronia SM, van Asten SG, Visser W, de Maat MPM. Thrombophilia: Women-specific reference ranges can prevent misdiagnosis in women. *J Appl Lab Med.* 2018;2(5):737–745.
37. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoa B, Peltecu G, Panaitescu AM. Thrombocytopenia in pregnancy. *Maedica (Bucur).* 2016;11(1):55-60.
38. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology* 2010;2010:397–402.
39. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(5):373-381.
40. Gernsheimer TB. Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or...? *Hematology.* 2012;2012:198–202.
41. Chojnowski K. How to approach thrombocytopenia in pregnancy. *Hematologia.* 2013;4(1):15–23.
49. 42 Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth.* 2015;115(Suppl. 2);115(S2): ii75–ii88.

43. Kopeć I. Hematologic complications during pregnancy. *Hematologia*. 2016;7(4): 295–302.
44. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol*. 2013;50(3):222–231.
45. Uszyński M, Maciejewski K, Uszyński W, Kuczyński J. Placenta and myometrium--the two main sources of fibrinolytic components during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;52(3):189-193.
46. Gris J-C, Bouviera S, Cochery-Nouvellona E, Mercier È, Moustyd E, Pérez-Martin A. The role of haemostasis in placenta-mediated complications. *Thromb Res*. 2019;181(1):S10-S14.
47. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, Whitehead C, Hyett J, da Silva Costa F, Nicolaides K, Menkhorst E. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):8-29.
48. Hutt R, Ogunniyi SO, Sullivan MH, Elder MG, Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia, *Obstet Gynecol*. 1994;83(1):146–149.
49. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, Mackman N, Weiler H. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med*. 2003;9(3):331-337.
50. Tchaikovski SN, Thomassen MC, Costa SD, Peeters LL, Rosing J. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia, *Thromb Haemost*. 2011;106(5):914–921.
51. Sood R, Kalloway S, Mast AE, Hillard CJ, Weiler H. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. *Blood*. 2006;107(8):3173-3180.
52. Hu Y, Yan R, Zhang C, Zhou Z, Liu M, Wang C, Zhang H, Dong L, Zhou T, Wu Y, Dong N, Wu Q. High-mobility group box 1 from hypoxic trophoblasts promotes endothelial microparticle production and thrombophilia in preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):1381–1391.
53. Meulenbroek EM, Wouters D, Zeerleder SS. Lyse or not to lyse: clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Rev*. 2015;29(6):369–376.

54. Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y, Shibayama M, Tsuda T, Jin X, Nomoto H, Asakura H, Wada T, Ohtake S, Morishita E. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(7):844–850.
55. Fu M, Liu J, Xing J, Dai Y, Ding Y, Dong K, Zhang X, Yuan E. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Scientific Reports.* 2022;12(1):1519-1528.
56. Liu ZJ, Hoffmeister KM, Hu Z, Mager DE, Ait-Oudhia S, Debrincat MA, Pleines I, Josefsson EC, Kile BT, Italiano JE Jr, Ramsey H, Grozovsky R, Veng-Pedersen P, Chavda C, Sola-Visner M. Expansion of the neonatal platelet mass is achieved via an extension of platelet lifespan. *Blood.* 2014;123(22):3381-3389.
57. Cohen CT, Turner NA, Moake JL. Production and control of coagulation proteins for factor X activation in human endothelial cells and fibroblasts. *Sci Rep.* 2020;10(1):2005-2023.
58. Sitaru AG, Holzhauer S, Speer CP, Singer D, Oberfell A, Walter U, Grossmann R. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets.* 2005;16(3-4):203-210.
59. Davenport P, Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates. *Front Pediatr.* 2021;9(3):1-14.
60. Nair AB, Parker RI. Hemostatic Testing in Critically Ill Infants and Children. *Front Pediatr.* 2021;8(43):1-18.
61. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):5-30.
62. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4):326-336.
63. Schmaier AH, McCrae KR. The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2323-2329.
64. Israels SJ, Odaibo FS, Robertson C, McMillan EM, McNicol A. Deficient thromboxane synthesis and response in platelets from premature infants. *Pediatr Res.* 1997;41(2):218-223.

65. Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost.* 2012;10(11):2254-2263.
66. Margraf A, Nussbaum C, Rohwedder I, Klapproth S, Kurz ARM, Florian A, Wiebking V, Pircher J, Pruenster M, Immler R, Dietzel S, Kremer L, Kiefer F, Moser M, Flemmer AW, Quackenbush E, von Andrian UH, Sperandio M. Maturation of platelet function during murine fetal development in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1076-1086.
67. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):445-451.
68. Urban D, Pluthero FG, Christensen H, Baidya S, Rand ML, Das A., Shah P.S., Chitayat D., Blanchette V.S., Kahr W.H. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets. *Haematologica.* 2017;102(2):e36-e38.
69. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost.* 2007;98(1):120-125.
70. Elagib KE, Brock AT, Goldfarb AN. Megakaryocyte ontogeny: clinical and molecular significance. *Exp Hematol.* 2018;61(5):1-9.
71. Ignjatovic V, Ilhan A, Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):110-117.
72. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding - a mini review. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(13-14):385-395.
73. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Henry E, Ilstrup SJ, Bennett ST. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). *Transfusion.* 2014;54(3):627-632.
74. Neary E, Okafor I, Al-Awaysheh F, Kirkham C, Sheehan K, Mooney C, Foran A, Corcoran JD, Ni Ainle F, Cotter M, McCallion N. Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. *Neonatology.* 2013;104(3):222-227.
75. Sutor AH. Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. *Semin Thromb Hemost.* 1995;21(3):317-329.

76. Hathaway WE. Vitamin K deficiency. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993;24 Suppl 1:5-9.
77. Venkatesh V, Curley A, Khan R, Clarke P, Watts T, Josephson C, Muthukumar P, New H, Seeney F, Morris S, Stanworth S. A novel approach to standardised recording of bleeding in a high risk neonatal population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(3):F260–263.
78. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(3):331-338.
79. Noubouossie DF, Whelihan MF, Yu YB, Sparkenbaugh E, Pawlinski R, Monroe DM, Key NS. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood*. 2017;129(8):1021–1029.
80. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*. 2018;131(17):1903–1909.
81. Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor: multiple anticoagulant activities for a single protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(1):9–14.
82. Stalker TJ, Traxler EA, Wu J, Wannemacher KM, Cermignano SL, Voronov R, Diamond SL, Brass LF. Hierarchical organization in the hemostatic response and its relationship to the platelet-signaling network. *Blood*. 2013;121(10):1875–1885.
83. Paniccia R, Priora R, Alessandrello Liotta A, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11(2):133-148.
84. Instrukcja obsługi tromboelastometru ROTEM Delta4000 firmy Werfen.
85. Misztal M, Golaszewska A, Tomasiak-Lozowska MM, Iwanicka M, Marcinczyk N, Leszczynska A, Chabielska E, Rusak T. The myeloperoxidase product, hypochlorous acid, reduces thrombus formation under flow and attenuates clot retraction and fibrinolysis in human blood. *Free Radic Biol Med*. 2019;141(9):426-437.
86. Neergaard-Petersen S, Ajjan R, Hvas AM, Hess K, Larsen SB, Kristensen SD, Grove EL. Fibrin clot structure and platelet aggregation in patients with aspirin treatment failure. *PLoS One*. 2013;8(8):e71150,1-8.
87. Hartert H. Blutgerinnungstudien mit der thromboelastographie,, einen Neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948;26(37-38):257-260.

88. Karakoc D, Hamaloglu E, Ozdemir A, Dogrul A, Ozenc A. The effect of hepatectomy on coagulation: an evaluation by thromboelastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(1):43-48.
89. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(2):81-90.
90. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev.* 2012;26(1):1-13.
91. Hartmann J, Hermelin D, Levy JH. Viscoelastic testing: an illustrated review of technology and clinical applications. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;7(1):1-21.
92. Hartmann J, Murphy M, Dias JD. Viscoelastic Hemostatic Assays: Moving from the Laboratory to the Site of Care—A Review of Established and Emerging Technologies. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(2):118-131.
93. Schenk B, Görlinger K, Treml B, Tauber H, Fries D, Niederwanger C, Oswald E, Bachler M. A comparison of the new ROTEM® sigma with its predecessor, the ROTEM® delta. *Anaesthesia.* 2019;74(3):348–356.
94. Crochemore T, Piza FMT, Rodrigues RDR, Guerra JCC, Ferraz LJR, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *Einstein.* 2017;15(3):380-385.
95. Hans GA, Besser MW. The place of viscoelastic testing in clinical practice. *Br J Haemat.* 2016;173(1):37–48.
96. Hartert H. Coagulation analysis with thromboelastography, a new method. *Klin Wochenschr.* 1948;26(37-38):577–658.
97. Hartert H, Schaefer JA. The physical and biological constants of thrombelastography. *Biorheology.* 1962;1:31–39.
98. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89(2):228-232.
99. Trzebicki J, Kuźmińska G, Nicińska B, Flakiewicz E, Kulik A, Łazowski T. Application of thromboelastometry in monitoring of dynamics of formation, quality and lysis of the whole blood clot - new possibilities for rapid and reliable diagnosis. *Anaesth Rescue Med.* 2013;7(2):53-62.

100. Pluta J, Trzebicki J. Thrombocytopenia: the most frequent haemostatic disorder in the ICU. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(1):56–63.
101. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi A, Theodoraki M, Lambadaridis I, Gounaris A, Valsami S, Politou M, Gialeraki A, Nikolopoulos GK, Iacovidou N, Bonovas S, Tsantes AE. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(10):1592-1597.
102. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;169(3):324-332.
103. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, Misso K, Ross J, Severens J, Kleijnen J. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Winchester, England).* 2015;19(58): 1-228,v-vi.
104. Achey MA, Nag UP, Robinson VL, Reed CR, Arepally GM, Levy JH, Tracy ET. The Developing Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Pediatric Surgery: Clinical Implications of Age-Related Changes in Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26(1-12):1-12.
105. Tirotta CF, Lagueruela RG, Madril D, Salyakina D, Weize Wang Taylor T, Ojito J, Kubes K, Lim H, Hannan R, Burke R. Correlation Between ROTEM FIBTEM Maximum Clot Firmness and Fibrinogen Levels in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25(1-12):1-5.
106. Perez-Ferrer A, Vicente-Sanchez J, Carceles-Baron MD, Van der Linden P, Faraoni D. Early thromboelastometry variables predict maximum clot firmness in children undergoing cardiac and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015;115(6):896-902.
107. Naik BI, Pajewski TN, Bogdonoff DI, Zuo Z, Clark P, Terkawi AS, Durieux ME, Shaffrey CI, Nemergut EC. Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2015;23(2):239–249.
108. Punzalan RC, Gottschall JL. Use and future investigations of recombinant and plasma-derived coagulation and anticoagulant products in the neonate. *Transfus Med Rev.* 2016;30(4):189-196.

109. Meyer AD, Rishmawi AR, Kamucheka R, Lafleur C, Batchinsky AI, Mackman N, Cap AP. Effect of blood flow on platelets, leukocytes, and extracellular vesicles in thrombosis of simulated neonatal extracorporeal circulation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):399-410.
110. Mahmood B, Newton D, Pallotto EK. Current trends in neonatal ECMO. *Semin Perinatol.* 2018;42(2):80-88.
111. Kamyszek RW, Leraas HJ, Reed C, Ray CM, Nag UP, Poisson JL, Tracy ET. Massive Transfusion in the pediatric population: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):744-754.
112. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmutz M, Strasak A, Innerhofer P, Haas T. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth.* 2010;105(6):827-835.
113. 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;180(12):3455–3470.
114. 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;45(5):449–457.
115. Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion. *Am J Clin Pathol.* 2019;152(4):407–422.
116. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi A, Theodoraki M, Lambadaridis I, Gounaris A, Valsami S, Politou M, Gialeraki A, Nikolopoulos GK, Iacovidou N, Bonovas S, Tsantes AE. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(10):1592-1597.
117. Konstantinidi A, Sokou R, Tsantes AG, Parastatidou S, Bonovas S, Kouskouni E, Gounaris AK, Tsantes AE, Iacovidou N. Thromboelastometry Variables in Neonates with Perinatal Hypoxia. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(4):428-434.
118. Theodoraki M, Sokou R, Valsami S, Iliodromiti Z, Pouliakis A, Parastatidou S, Karavana G, Ioakeimidis G, Georgiadou P, Iacovidou, N, Boutsikou T. Reference Values of

Thrombolastometry Parameters in Healthy Term Neonates. *Children (Basel)*. 2020;7(12):259-267.

119. 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;178(4):551-557.

120. Scott JP, Niebler RA, Stuth AE, Newman DK, Tweddell JS, Bercovitz R, Benson DW, Cole R, Simpson PM, Yan K, Woods RK. Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *World J Pediatr Congenit Hear Surg*. 2018;9(4):424–433.

121. Sokou R, Giallourous G, Konstantinidi A, Pantavou K, Nikolopoulos G, Bonovas S, Lytras T, Kyriakou E, Lambadaridis I, Gounaris A, Douramani P, Valsami S, Kapsimali V, Iacovidou N, Tsantes AE. Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study. *Eur J Pediatr*. 2018;177(3):355-362.

122. Ravn HB, Andreasen JB, Hvas AM. Does whole blood coagulation analysis reflect developmental haemostasis? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(3):218–223.

123. Kim JY, Shin JR, 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;22(10):3576–3587.

124. 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;115(12):60–63.

125. 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;41(4):530-535.

126. Kulkarni AA, Osmond M, Bapir M, Riddell A, Smith C, Lee CA, Kadir RA. The effect of labour on the coagulation system in the term neonate. *Haemophilia*. 2013;19(4):533-538.

127. Hinds JA, Sanchez ER. The Role of the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses*. 2022; 2(1):146-155.

128. Mears K, McAuliffe F, Grimes H, Morrison JJ. Fetal cortisol in relation to labour, intrapartum events and mode of delivery. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(2):129-132.
129. Walter MH, Abele H, Plappert CF. The Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:742236.
130. Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SVS, Meher LK, Modi KD. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):50-59.
131. Sharma SK, Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg.* 1997;85(1):82-86.
132. Fassoulaki A, Staikou C. The impact of spinal anaesthesia for caesarean delivery on coagulation assessed by thromboelastography. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22(1):42-46.
133. Jastrzębska-Stojko Z, Sadłocha M. Anaesthesia of pregnant women. *Ginekol Pol.* 2021;92(10):735-740.
134. Smith A, Laflamme E, Komanecky C. Pain Management in Labor. *Am Fam Physician.* 2021;103(6):355-364.
135. Boni Rolima AC, Lambertb MA, Grassano Borges JP, Ali Abbasa S, Bordina JO, Langhi Junior DM, Chibaa AK, Miyashiro Nunes dos Santos A. Blood cells profile in umbilical cord of late preterm and term newborns. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(3):264-274.
136. Wilson RD, Caughey AB, Wood SL, Macones GA, Wrench IJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalfe A, Gramlich L, Nelson G. Guidelines for Antenatal and Preoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1). *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):523.e1-523.e15.
137. Raffaeli G, Tripodi A, Cavallaro G, Cortesi V, Scalabrino E, Pesenti N, Artoni A, Mosca F, Ghirardello S. Thromboelastographic profiles of healthy very low birthweight infants serially during their first month. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed.* 2019;105(4):412–418.
138. Bonar RA, Lippi G, Favaloro EJ. Overview of hemostasis and thrombosis and contribution of laboratory testing to diagnosis and management of hemostasis and thrombosis disorders. *Methods Mol Biol.* 2017;16(46):3-27.

139. Faraoni D, O'Leary JD. Understanding developmental hemostasis through the use of viscoelastic tests of whole blood coagulation. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(4):347-349.
140. Favalaro EJ, Lippi G. Translational aspects of developmental hemostasis: infants and children are not miniature adults and even adults may be different. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):212-215.
141. Ilich A, Bokarev I, Key NS. Global assays of fibrinolysis. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(5):441-447.
142. Jackups R Jr, Szymanski JJ, Persaud SP. Clinical decision support for hematology laboratory test utilization. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(Suppl 1):128-135.
143. Nowak-Göttl U, Limperger V, Kenet G, Degenhardt F, Arlt R, Domschikowski J, Clausnizer H, Liebsch J, Junker R, Steppat D. Developmental hemostasis: a lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67(9):2-13.
144. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(Suppl 1):66-77.
145. van Ommen CH, Sol JJ. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):752-759.
146. Strauss T, Levy-Shraga Y, Ravid B, Schushan-Eisen I, Maayan-Metzger A, Kuint J, Kenet G. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):344-350.
147. Edwards RM, Naik-Mathuria BJ, Gay AN, Olutoye OO, Teruya J. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(1):99-102.
148. Parmar N, Albisetti M, Berry LR, Chan AK. The fibrinolytic system in newborns and children. *Clin Lab.* 2006;52(3-4):115-124.
149. Forman KR, Diab Y, Wong ECC, Baumgart S, Luban NLC, Massaro AN. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study. *BMC Pediatr.* 2014;14(3):277-282.
150. Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *J Pediatr.* 2011;158(2):e35-e39.

151. Christensen RD, Baer VL, Yaish HM. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. *Transfusion*. 2015;55(1):187–196.
152. Perrone S, Lotti F, Longini M, Rossetti A, Bindi I, Bazzini F, Belvisi E, Sarnacchiaro P, Scapellato C, Buonocore G. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F163-F166.
153. Westbury SK, Lee K, Reilly-Stit C, Tulloh R, Mumford AD. High haematocrit in cyanotic congenital heart disease affects how fibrinogen activity is determined by rotational thromboelastometry. *Thromb Res*. 2013;132(2):e145–e151.
154. Gunduz M., Temel H. Reference intervals for complete blood count from Umbilical Cord Blood in newborns and comparison with Venous Blood Values. *Pak J Med Sci*. 2021;37(2):439-444.
155. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC. Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759-1766.
156. O'Reilly D, Murphy CA, Drew R, El-Khuffash A, Maguire PB, Ainle FN, Mc Callion N. Platelets in pediatric and neonatal sepsis: novel mediators of the inflammatory cascade. *Pediatr Res*. 2022;91(2):359-367.
157. Sayed SZ, Mahmoud MM, Moness HM, Mousa SO. Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe Sepsis: a prospective hospital-based study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):387-395.
158. Ozturk N, Baygutalp NK, Bakan E, Altas GF, Polat H, Dorman E. Changes in platelet parameters in leukocytosis. *Pan Afr Med J*. 2016;24(1):185-189.

VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

WSTĘP: Noworodki charakteryzują się licznymi odrębnościami hemostazy w porównaniu z osobami dorosłymi, co skutkuje szczególnym narażeniem tej grupy chorych na ciężkie krwawienia, np. wewnątrzczaszkowe. Problem ten w głównej mierze dotyczy wcześniaków. Podkreślić należy, że dobrze znany i udokumentowany jest fakt, że u noworodków obserwuje się obniżone stężenie osoczowych czynników krzepnięcia, które wynosi około 50% wartości notowanych u dorosłych. Wciąż aktualnym wyzwaniem jest ocena funkcjonalna przebiegu hemostazy u tych pacjentów. W piśmiennictwie jest ona ograniczona jedynie do kilku prac, a materiałem badanym jest głównie krew pępowinowa, która jest bardziej dostępna. Stosowane rutynowo podstawowe testy oceniające sprawność krzepnięcia krwi mają szereg ograniczeń w przypadku noworodków, chociażby takie jak czas wykonania, problemy z pobieraniem krwi, czy większa ilość krwi potrzebna do uzyskania osocza. Tromboelastometria jest metodą pozwalającą na kompleksową ocenę hemostazy zarówno w zakresie hemostazy pierwotnej, wtórnej, jak i aktywności fibrynolitycznej.

CEL PRACY: Celem pracy była ocena procesu hemostazy we krwi obwodowej noworodków urodzonych pomiędzy 28. a 41. tygodniem ciąży z zastosowaniem tromboelastometrii oraz identyfikacja czynników wpływających na przebieg hemostazy u noworodków w zależności od cech antropometrycznych takich jak wiek ciążowy, płeć, masa urodzeniowa, masa urodzeniowa należna oraz cech klinicznych takich jak droga porodu, punktacja w skali APGAR, występowanie chorób u matki (cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze). Podjęto również próbę określenia wpływu stężenia hsCRP oraz parametrów płytkowych takich jak liczba płytek krwi i MPV na badane parametry tromboelastometryczne.

MATERIAŁ I METODOLOGIA: Grupa badana obejmowała 60 noworodków, w tym 25 chłopców i 35 dziewczynek. Rozwiązanie ciąży nastąpiło poprzez poród fizjologiczny u 26 noworodków, drogą cięcia cesarskiego u 34 noworodków. APGAR w 1-ej minucie u 50 noworodków oceniono między 8-10 punktów, u 10 noworodków poniżej 8 punktów. Podstawowym kryterium włączenia do badania był brak klinicznych wykładników zaburzeń hemostazy. Kryteriami wykluczenia były natomiast aberracje chromosomalne, organiczne wady wrodzone, hipotrofia poniżej 3 percentyla. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy nr KB 350/2020. Materiał do badań stanowiła krew żylna, obwodowa pobierana na antykoagulant 3,2% cytrynian sodu, w pierwszych

48 godzinach życia noworodka, pozostała po przeprowadzeniu innych, koniecznych i standardowo wykonywanych badaniach laboratoryjnych, zgodnie z obowiązującymi standardami opieki neonatologicznej. Badanie tromboelastometryczne przeprowadzono w czasie nieprzekraczającym trzech godzin od pobrania krwi. Parametry badane w ramach projektu w zakresie testów EXTEM, INTEM, FIBTEM: czas krzepnięcia (CT), czas tworzenia się skrzepu (CFT), kąt alfa (α -Angle, α), spójność skrzepu w 5, 10, 20 minucie (odpowiednio A5, A10, A20), maksymalna spójność krzepnięcia (MCF) oraz maksymalna liza (ML) oznaczane były zgodnie z zaleceniami producenta, w Katedrze Patofizjologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Dodatkowo w badaniach uwzględniono CRP, które było oznaczane metodą wysokoczułą, immnoturbidymetryczną, opartą na zjawisku aglutynacji immunologicznej przy zastosowaniu analizatorów COBAS c311 i c501/502 w systemach Roche/Hitachi COBAS c oraz parametry płytkowe (PLT, MPV), które były oznaczane w analizatorach hematologicznych metodą impedancyjną w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy.

WYNIKI: W badaniach własnych wykazano znaczący wpływ drogi porodu oraz liczby płytek krwi na parametry tromboelastometryczne. Spośród parametrów EXTEM noworodki urodzone poprzez cięcie cesarskie miały istotnie wyższe wyniki parametrów A20 oraz MCF (odpowiednio A20 58 mm vs. 52,5 mm, $p = 0,049$ oraz MCF 59 vs. 53,5, $p = 0,046$), co wskazuje na większą spójność i stabilność skrzepu, w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury. Proces tworzenia stabilnego skrzepu, wyrażony jako parametr INTEM CFT, oraz jego kinetyka, którą charakteryzuje kąt alfa, są większe i zachodzą szybciej w czasie w przypadku noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury (odpowiednio CFT 86 s vs. 128 s, $p = 0,011$ oraz kąt alfa 72,5 vs. 65,5, $p = 0,013$). Noworodki urodzone poprzez cięcie cesarskie miały istotnie niższy wynik FIBTEM ML w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury (odpowiednio 0,0 s vs. 2,0; $p = 0,038$), co może wskazywać na wolniejszą aktywację procesu fibrynolizy w grupie noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie. Dodatkowo stwierdzono również, że u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży zachodzi szybsza aktywacja fibrynolizy w porównaniu z noworodkami urodzonymi pomiędzy 37 a 41 tygodniem ciąży (Me = 18,00% vs. 9,00%, $p = 0,007$). U noworodków z większą masą urodzeniową zaobserwowano zwiększoną spójność skrzepu w drodze zewnątrzpochodnej (EXTEM), wyrażoną parametrami A5, A10, A20 i MCF,

odpowiednio EXTEM A5 ($R = 0,269$, $p = 0,037$), EXTEM A10 ($R = 0,290$, $p = 0,024$), EXTEM A20 ($R = 0,307$, $p = 0,017$) oraz EXTEM MCF ($R = 0,342$, $p = 0,007$). Nie stwierdzono natomiast wpływu na parametry tromboelastometryczne takich czynników jak punktacja w skali APGAR w pierwszej minucie życia, czy wystąpienie chorób u matki (cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze).

WNIOSKI: Wiek ciążowy nie wpływał istotnie na kinetykę tworzenia się skrzepu oraz jego spójność, natomiast u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży zaobserwowano szybszą aktywację układu fibrynolitycznego w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie. Zaobserwowano wpływ płci żeńskiej na szybszą retrakcję skrzepu i jego upłynnianie, ale tylko w zakresie parametru INTEM, a także wpływ większej masy urodzeniowej na dynamikę tworzenia się skrzepu w zakresie parametru EXTEM. Nie potwierdzono tej obserwacji w odniesieniu do wyliczonej należnej masy urodzeniowej. Wykazano znaczący wpływ drogi porodu na proces tworzenia się, spójność i stabilność skrzepu. Mechanizm aktywacji krzepnięcia zachodził szybciej i efektywniej u noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie w porównaniu z porodem pochwowym. W badaniu tromboelastometrycznym nie obserwowano istotnego wpływu stężenia białka C-reaktywnego na przebieg hemostazy. Analiza regresji jedno- i wieloczynnikowej potwierdziła istotny wpływ na proces aktywacji krzepnięcia i formowania stabilnego skrzepu dwóch kluczowych czynników, drogi porodu oraz liczby płytek krwi. Badania pokazały, że w celu kompleksowej oceny hemostazy należałoby wykonywać równocześnie trzy podstawowe testy EXTEM, INTEM i FIBTEM, ponieważ część mechanizmów ujawnionych w badaniu zależnych jest od drogi aktywacji krzepnięcia.

SŁOWA KLUCZOWE: Tromboelastometria, ROTEM, noworodki, hemostaza, płytki krwi.

IX. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION: Newborns are characterized by numerous differences in hemostasis in comparison with adults, which results in this group of patients being at high risk of severe bleeding, e.g., intracranial. This problem mainly concerns premature babies. It should be emphasized that it is well documented that newborns have a lower concentration of plasma coagulation factors, equal to approximately 50% of the values recorded in adults. The functional assessment of hemostasis in these patients is still a challenge. In the literature, there are only a few studies on this topic, and the material studied is mainly umbilical cord blood, which is more available. Routinely used basic tests assessing blood coagulation efficiency have a number of limitations in the case of newborns, such as the time of execution, problems with blood collection, or the larger amount of blood needed to obtain plasma. Thromboelastometry is a method that allows for a comprehensive assessment of hemostasis, both in terms of primary and secondary hemostasis, as well as fibrinolytic activity.

AIM OF THE STUDY: The aim of the study was to assess the process of hemostasis in the peripheral blood of newborns born between the 28th and 41st week of pregnancy using thromboelastometry, as well as identification of factors influencing the course of hemostasis in newborns depending on anthropometric features such as gestational age, sex, birth weight, expected birth weight and clinical features such as route of delivery, APGAR score, maternal health problems (gestational diabetes, hypothyroidism, hypertension). An attempt was also made to determine the influence of hsCRP concentration and platelet parameters such as platelet count and MPV on the tested thromboelastometric parameters.

MATERIALS AND METHODS: The study group included 60 newborns, 25 boys and 35 girls. The pregnancy was terminated by natural delivery in 26 newborns and by cesarean section in 34 newborns. APGAR score at 1 minute was between 8 and 10 points in 50 newborns and below 8 points in 10 newborns. The basic criterion for inclusion in the study was the lack of clinical signs of hemostatic disorders. The exclusion criteria were chromosomal aberrations, organic congenital defects, and hypotrophy below the 3rd percentile. To conduct the research, consent was obtained from the Bioethics Committee of the Nicolaus Copernicus University in Toruń at the Collegium Medicum in Bydgoszcz nr KB 350/2020. The material for the study consisted of peripheral venous blood collected with an anticoagulant of 3.2% sodium citrate in the first 48 hours of the newborn's life, remaining after carrying out other necessary and standard laboratory tests, in accordance with

applicable standards of neonatal care. Thromboelastometry was performed within three hours from blood collection. The parameters tested as part of the study within the EXTEM, INTEM, FIBTEM tests: Coagulation Time (CT), Clot Formation Time (CFT), α -Angle, (α), Amplitude (Firmness) at time 5, 10, 20 minutes (appropriately A5, A10, A20), Maximum Clot Firmness (MCF) and Maximum Lysis (ML) were determined in accordance with the manufacturer's recommendations at the Department of Pathophysiology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń. Additionally, CRP concentration was tested, determined by a highly sensitive immunoturbidimetric method based on the phenomenon of immunological agglutination using COBAS c311 and c501/502 analyzers in Roche/Hitachi COBAS c systems, and platelet parameters (PLT, MPV), which were determined in hematology analyzers using the impedance method at the Department of Laboratory Diagnostics at the University Hospital No. 2 in Bydgoszcz.

RESULTS: Our research showed a significant impact of the route of delivery and the number of platelets on thromboelastometric parameters. Among the EXTEM parameters, neonates born by cesarean section had significantly higher results for the A20 and MCF (appropriately A20 58 mm vs. 52,5 mm, $p = 0,049$ and MCF 59 vs. 53,5, $p = 0,046$) parameters, which indicates greater cohesion and clot stability, compared to newborns born through the natural route. The process of forming a stable clot, expressed as the INTEM CFT parameter, and its kinetics, which are characterized by the alpha angle, are greater and occur faster over time in neonates born by cesarean section than in neonates born through the natural route (appropriately CFT 86 s vs. 128 s, $p = 0,011$ and α -Angle 72,5 vs. 65,5, $p = 0,013$). Newborns born by cesarean section had a significantly lower FIBTEM ML score compared to newborns born naturally (appropriately 0,0 s vs. 2,0; $p = 0,038$), which may indicate a slower activation of the fibrinolysis process in the group of newborns born by cesarean section. Additionally, it was also found that in newborns born before the 37th week of pregnancy, activation of fibrinolysis is faster compared to newborns born between 37th and 41st weeks of pregnancy (Me = 18,00% vs. 9,00%, $p = 0,007$). In newborns with higher birth weight, increased extrinsic clot cohesion (EXTEM) was observed, expressed by the A5, A10, A20 and MCF parameters appropriately EXTEM A5 ($R = 0,269$, $p = 0,037$), EXTEM A10 ($R = 0,290$, $p = 0,024$), EXTEM A20 ($R = 0,307$, $p = 0,017$) and EXTEM MCF ($R = 0,342$, $p = 0,007$). However, there was no influence on thromboelastometric parameters of factors such as the APGAR score in the first minute of life or maternal health problems.

CONCLUSIONS: Gestational age did not significantly affect the kinetics of clot formation and its cohesion, however, in newborns born before the 37th week of pregnancy, faster activation of the fibrinolytic system was observed compared to full-term newborns. An influence of female gender on faster clot retraction and liquefaction was observed, but only in terms of the INTEM parameter, as well as an influence of higher birth weight on the dynamics of clot formation in terms of the EXTEM parameter. This observation was not confirmed in relation to the calculated expected birth weight. A significant influence of the route of delivery on the process of clot formation, cohesion and stability has been demonstrated. The mechanism of coagulation activation occurred faster and more effectively in newborns born by cesarean section compared to natural delivery. In the thromboelastometry study, there was no significant effect of CRP concentration on hemostasis. Univariate and multivariate regression analysis confirmed a significant impact of two key factors, the route of delivery and the number of platelets, on the process of activation of coagulation and the formation of a stable clot. Studies have shown that in order to comprehensively assess hemostasis, three basic EXTEM, INTEM and FIBTEM tests should be performed simultaneously because some of the mechanisms revealed in the study depend on the route of coagulation activation.

KEYWORDS: Thromboelastometry, ROTEM, Newborn, Hemostasis, Platelets.

X. SPIS RYCIN I TABEL

Rycina 1 Schemat komórkowy modelu procesu krzepnięcia krwi [opracowanie własne na podstawie 22-25]	10
Rycina 2 Najważniejsze etapy procesu hemostazy [opracowanie własne na podstawie 25, 28-31]	14
Rycina 3 Hemostaza noworodka [opracowanie własne na podstawie 59]	19
Rycina 4 . TEMogram. Najważniejsze skróty: CT - Czas krzenia, CFT - Czas tworzenia skrzepu, CFR - Szybkość tworzenia skrzepu, kąt alfa, MCF - Maksymalna spójność skrzepu, ML - Maksymalna liza [84].....	27
Rycina 5 Choroby występujące u matki	42
Rycina 6 Porównanie parametru EXTEM ML u noworodków urodzonych przed 37. HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD.....	45
Rycina 7 Porównanie ilości płytek krwi u dziewczynek i chłopców	50
Rycina 8 Porównanie parametru INTEM ML u dziewczynek i chłopców	53
Rycina 9 Porównanie rozkładów wartości parametru EXTEM A20 w zależności od drogi porodu	57
Rycina 10 Porównanie rozkładów wartości parametru EXTEM MCF w zależności od drogi porodu.	57
Rycina 11 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM CFT w zależności od drogi porodu ...	59
Rycina 12 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM alfa w zależności od drogi porodu	59
Rycina 13 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM A5 w zależności od drogi porodu	60
Rycina 14 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM A10 w zależności od drogi porodu ...	60
Rycina 15 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM A20 w zależności od drogi porodu ...	61
Rycina 16 Porównanie rozkładów wartości parametru INTEM MCF w zależności od drogi porodu ..	61
Rycina 17 Porównanie rozkładów wartości parametru FIBTEM ML w zależności od drogi porodu ..	63
Rycina 18 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM A5	65
Rycina 19 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM A10	65
Rycina 20 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM A20	66
Rycina 21 Korelacje pomiędzy masą urodzeniową a parametrem EXTEM MCF.....	66
Rycina 22 Porównanie średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.	70
Rycina 23 Porównanie średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia cukrzycy nadciśnienia tętniczego u matki.....	82
Rycina 24 Korelacje pomiędzy liczbą płytek a parametrem EXTEM A5.....	86
Rycina 25 Korelacje pomiędzy liczbą płytek a parametrem EXTEM A10.....	87
Rycina 26 Korelacje pomiędzy liczbą płytek a parametrem EXTEM A20.....	87
Rycina 27 Korelacje pomiędzy wartościami parametru INTEM ML a liczbą płytek krwi w badanej grupie	88
Rycina 28 Korelacje pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego a parametrem FIBTEM alfa.....	89

Tabela 1 Zestawienie związków wytwarzanych i uwalnianych z ziarnistości płytek krwi [modyfikacja własna na podstawie 8-12]	7
Tabela 2 Charakterystyka wybranych osoczowych czynników układu krzepnięcia [modyfikacja własna na podstawie 8, 25]	12
Tabela 3 Charakterystyka białek układu fibrynolizy [modyfikacja własna na podstawie 25, 28-31]	13
Tabela 4 Zestawienie receptorów płytkowych istotnych dla hemostazy i odpowiednich dla nich ligandów u noworodków [59,64-69].	18
Tabela 5 Zestawienie parametrów krzepnięcia bezpośrednio po urodzeniu oraz czas ich normalizacji [70, 71].	19
Tabela 6 Wartości referencyjne podstawowych badań układu krzepnięcia dla noworodków w pierwszym dniu życia na podstawie wieku ciążowego [59, 72-74].	20
Tabela 7 Podsumowanie różnic między testami SBL a testami wiskoelastycznymi [83-86]..	22
Tabela 8 Charakterystyka badania tromboelastometrycznego [84]	26
Tabela 9 Procesy zachodzące podczas procesu krzepnięcia i adekwatny do tego ruch szpuli [84]	27
Tabela 10 Zestawienie badanych testów wiskoelastycznych w systemach ROTEM i TEG [84]	28
Tabela 11 Badany parametr w kontekście klinicznym [84]	30
Tabela 12 Wartości referencyjne badanych parametrów dla osób dorosłych [84]	32
Tabela 13 Charakterystyka noworodków	35
Tabela 14 Parametry charakteryzujące grupę badaną	41
Tabela 15 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od tygodnia ciąży	43
Tabela 16 Porównanie parametrów EXTEM u noworodków urodzonych przed 37. HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD	44
Tabela 17 Porównanie parametrów INTEM u noworodków urodzonych przed 37. HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD	46
Tabela 18 Porównanie parametrów FIBTEM u noworodków urodzonych przed 37. HBD i pomiędzy 37 a 41 HBD	47
Tabela 19 Charakterystyka testu EXTEM w całej grupie badanej	48
Tabela 20 Charakterystyka testu INTEM w całej grupie badanej	49
Tabela 21 Charakterystyka testu FIBTEM w całej grupie badanej	49
Tabela 22 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od płci.	50

Tabela 23 Porównanie wyników EXTEM u dziewczynek i chłopców.....	51
Tabela 24 Porównanie wyników INTEM u dziewczynek i chłopców.....	52
Tabela 25 Porównanie wyników FIBTEM u dziewczynek i chłopców.....	54
Tabela 26 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od drogi porodu	55
Tabela 27 Porównanie parametrów EXTEM w zależności od drogi porodu.....	56
Tabela 28 Porównanie parametrów INTEM w zależności od drogi porodu.....	58
Tabela 29 Porównanie parametrów FIBTEM w zależności od drogi porodu.....	62
Tabela 30 Korelacje masy urodzeniowej ze stężeniami białka C-reaktywnego, liczbą płytek krwi i średnią objętością płytki w badanej grupie	64
Tabela 31 Korelacje masy urodzeniowej z wynikami parametrów EXTEM badanej grupie .	64
Tabela 32 Korelacje masy urodzeniowej z wynikami parametrów INTEM badanej grupie ..	67
Tabela 33 Korelacje masy urodzeniowej z wynikami parametrów FIBTEM badanej grupie .	67
Tabela 34 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od masy urodzeniowej należnej.....	68
Tabela 35 Porównanie parametrów EXTEM w zależności od masy urodzeniowej należnej .	68
Tabela 36 Porównanie parametrów INTEM w zależności od masy urodzeniowej należnej	69
Tabela 37 Porównanie parametrów FIBTEM w zależności od masy urodzeniowej należnej	69
Tabela 38 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.....	70
Tabela 39 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.....	71
Tabela 40 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.....	72
Tabela 41 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od uzyskanej punktacji w skali APGAR.....	73
Tabela 42 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki.....	74
Tabela 43 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki	75
Tabela 44 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki	76

Tabela 45 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od wystąpienia cukrzycy ciężarnych u matki	77
Tabela 46 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki.....	78
Tabela 47 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki	79
Tabela 48 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki	80
Tabela 49 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki	81
Tabela 50 Porównanie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), liczby płytek krwi (PLT) i średniej objętości płytki krwi (MPV) w zależności od wystąpienia cukrzycy nadciśnienia tętniczego u matki	82
Tabela 51 Porównanie wartości parametrów EXTEM w zależności od wystąpienia nadciśnienia tętniczego u matki	83
Tabela 52 Porównanie wartości parametrów INTEM w zależności od wystąpienia nadciśnienia tętniczego u matki	84
Tabela 53 Porównanie wartości parametrów FIBTEM w zależności od wystąpienia nadciśnienia tętniczego u matki	85
Tabela 54 Korelacje pomiędzy parametrami EXTEM a stężeniemhsCRP, liczbą płytek i średnią objętością płytki.....	86
Tabela 55 Korelacje pomiędzy parametrami INTEM a stężeniem hsCRP, liczbą płytek i średnią objętością płytki.....	88
Tabela 56 Korelacje pomiędzy parametrami FIBTEM a stężeniem hsCRP	89
Tabela 57 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM CT.....	90
Tabela 58 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM CFT.....	91
Tabela 59 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM CFT.....	91
Tabela 60 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM alfa	92
Tabela 61 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM alfa	92
Tabela 62 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM A5	93
Tabela 63 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM A5	93
Tabela 64 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM A10	94
Tabela 65 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM A10	94

Tabela 66 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM A20	95
Tabela 67 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM A20	95
Tabela 68 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM MCF.....	96
Tabela 69 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM MCF.....	96
Tabela 70 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru EXTEM ML	97
Tabela 71 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru EXTEM ML	97
Tabela 72 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM CT	98
Tabela 73 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM CFT	99
Tabela 74 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM CT	99
Tabela 75 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM alfa	100
Tabela 76 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM alfa	100
Tabela 77 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM A5	101
Tabela 78 Wyniki regresji wieloczynnikowej dla parametru INTEM A5	101
Tabela 79 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM A10	102
Tabela 80 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM A10	102
Tabela 81 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM A20	103
Tabela 82 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM A20	103
Tabela 83 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM MCF.....	104
Tabela 84 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM MCF.....	104
Tabela 85 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru INTEM ML	105
Tabela 86 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru INTEM MCF.....	105
Tabela 87 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM CT	106
Tabela 88 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru FIBTRM CT.....	106
Tabela 89 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM alfa	107
Tabela 90 Wyniki regresji wielokrotnej dla parametru FIBTRM alfa.....	107
Tabela 91 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM A5	108
Tabela 92 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM A10	108
Tabela 93 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM A20	109
Tabela 94 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM MCF.....	110
Tabela 95 Wyniki regresji jednoczynnikowych dla parametru FIBTEM ML	111

XI. ZAŁĄCZNIKI

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 350/2020

Bydgoszcz, 23.06.2020 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **23.06.2020 r.** przeanalizowała wniosek, który złożyła kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Ewa Żekanowska
Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedry Patofizjologii
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

dr n. med. Piotr Korbal
Klinika Neonatologii
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- **dr hab. n. med. Artur Słomka prof. UMK, lek. med. Ewelina Kolańska -Dams,**
dr n. med. Joanna Boinska, mgr inż. Barbara Góralczyk,

w sprawie badania:

„Zastosowanie tromboelastometrii w ocenie funkcji układu hemostazy u noworodków.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania na piśmie uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od ich rodziców/opiekunów prawnych osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (23.06.2020 r.) do końca 2021 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

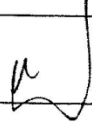
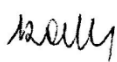
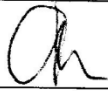
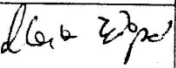

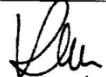
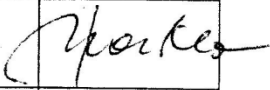
Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

prof. dr hab. n. med. Ewa Żekanowska
Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedry Patofizjologii
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

dr n. med. Piotr Korbal
Klinika Neonatologii
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 23.06.2020 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego <i>prawniczka</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopotcka, prof. UMK	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawniczka</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarska</i>	