

# TIMPUL DE LIZĂ AL EUGLOBULINELOR LA CUPLURI MAMA - NOU-NĂSCUT

Anca Bădărău\*, Elena Nicolescu\*, Mariana Artino\*, Elia Huidovici\*, Liliana Voinea\*\*

## REZUMAT

Patologia EFC (echilibrului fluido-coagulant) în perioada neonatală semnaleză frecvent dezechilibre de tip hemoragic sau tromboembolic, iar efectele terapiei hemostatice sau trombolitice la nou-născut sunt adesea neașteptate, în lipsa unor repere fiziologice suficiente.

Studiul nostru urmărește aspecte ale fibrinolizei la diferite cupluri de mamă - nou-născuți. Datele obținute de noi sunt în conformitate cu studiile recente indicând un TLE semnificativ scurtaț la toți nou-născuții la termen comparativ cu valorile materne precum și o alungire semnificativă a valorilor TLE la prematuri comparativ cu cele înregistrate la nou-născuții la termen.

**Cuvinte cheie:** nou-născut, prematur, fibrinoliza, TLE.

## ABSTRACT

### Euglobulin lysis time (ELT) in couples mother-newborn

The pathology of the balance between blood coagulation and fibrinolysis during the neonatal period shows frequent hemorrhagic or thromboembolic disorders. In a newborn, the effect of the hemostatic of thrombolytic therapy are often unexpected because of the lack of solid physiological references.

Our study shows some aspects of the fibrinolysis in different couples mother-newborn. The data we have got are similar to these reported in the recent studies, and are indicating considerable shortened ELT values in the newborn at term compared with the ELT of the mothers.

In pre-term infants we have noticed an increased value of the ELT compared with the values in newborns at term.

**Key-words:** newborn, pre-term infant, fibrinolysis, ELT (euglobulin lysis time).

Fiziologia perioadei neonatale, deși mult investigată clinic și experimental, conține încă un mare număr de necunoscute. Îmediat după naștere, homeostazia nou-născutului se modifică zilnic, reperele fiziologice normale nu sunt ușor de cunoscut, deoarece "puiul" speciei umane, deosebit de imatur la naștere, este vulnerabil; un elementar act de investigare (pentru adult) poate însemna, pentru nou-născut, o agresiune. Din acest motiv, patologia acestei perioade are aspecte specifice impredictibile. Clinicianul nu poate copia fără riscuri strategia terapeutică utilizată în cazul adulților, nici investigația pe animale nu permite extrapolări "automate". Patologia echilibrului fluido-coagulant în perioada neonatală semnaleză frecvent dezechilibre de tip hemoragic sau tromboembolic (Beardsley D.S. - 1991; Kern P.H. - 1992; Plotz F.B. - 1993; Petaja J. - 1995; Andrew M. - 1991). Frecvența hemoragiilor intracraniene, sau a sindromului de detresă respiratorie, a coagulării intravasculare diseminate sau a complicațiilor trombo-embolice datorate în mare măsură trombozelor de "cateter" explică interesul neonatologilor pentru cunoașterea echilibrului fluido-coagulant normal. (Viscadi R.M. - 1992, Shah J.K. - 1992; Oren H. - 1994; Brus F. - 1997; Luciano R. - 1997). De altfel și efectele terapiei hemostatice sau trombolitice la nou născut, sunt adesea neașteptate, în lipsa unor repere fiziologice suficiente (Vieira A. - 1991). Starea echilibrului fluido-coagulant a nou-născutului la termen, diferită categoric de cea a adultului, nu este identică cu cea a nou-născutului la termen subponderal sau/și cu scor APGAR redus sau a nou-născutului prematur.

În contextul aspectelor de interes actual teoretic și practic

succint menționate anterior, ne-am propus să urmărim aspecte ale fibrinolizei la naștere la diferite loturi de nou-născuți (împărțiți pe criteriul greutateii la naștere, al scorului APGAR și al vârstei gestaționale) și la loturile corespunzătoare de mame.

## Material și metodă

Pentru determinarea timpului de liză al euglobulinelor (TLE) la naștere s-au folosit următoarele loturi:

**Lotul I** alcătuit din 29 nou-născuți cu vârstă de gestație (VG) cuprinsă între 38 - 40 săptămâni, normoponderali (cu greutate între 2.800 - 3.200 g), scor APGAR mai mare de 8.

**Lotul I\*** alcătuit din 29 mame ale nou-născuților din lotul I.

**Lotul II** alcătuit din 30 nou-născuți cu vârsta de gestație (VG) cuprinsă între 38 - 40 săptămâni, normoponderali (cu greutatea între 2.800 - 3.200 g.), scor APGAR mai mic de 8.

**Lotul II\*** alcătuit din 30 mame ale nou-născuților din lotul II.

**Lotul III** alcătuit din 30 nou-născuți cu vârstă de gestație (VG) cuprinsă între 38 - 40 săptămâni, subponderali (cu greutate între 2.600 - 2.800 g.), scor APGAR mai mare de 8.

**Lotul III\*** alcătuit din 30 mame ale nou-născuților din lotul III.

\*Dr. Anca Bădărău - șef lucrări; Dr. Elena Nicolescu - profesor; Dr. Mariana Artino - conferențiar; Dr. Elia Huidovici - asistent - Catedra de Fiziologie UMF Carol Davila

\*\* Dr. Liliana Voinea - șef lucrări, Clinica Oftalmologie, Spitalul Universitar București

**Lotul IV** alcătuit din 29 nou-născuți cu vârstă de gestație (VG) cuprinsă între 38 - 40 săptămâni, subponderali (cu greutate între 2.600 - 2.800 g.) scor APGAR mai mic de 8.

**Lotul IV\*** alcătuit din 29 mame ale nou-născuților din lotul IV.

**Lotul V** alcătuit din 10 nou-născuți cu vârstă de gestație (VG) cuprinsă între 32 - 36 săptămâni, prematuri (cu greutate între 1.500 - 2.500 g.), scor APGAR mai mic de 8.

**Lotul V\*** alcătuit din 10 mame ale nou-născuților din lotul V.

- \* Investigarea loturilor de nou-născuți și a loturilor corespunzătoare de mame s-a făcut între orele 6 - 8 dimineața.
- \* Recoltările de sânge pentru nou-născuți s-au efectuat prin puncție venoasă din vena cubitală, sau prin puncție a cordonului ombilical, în primele două minute după naștere.
- \* Recoltarea de sânge pentru mame s-a făcut prin puncție venoasă la aproximativ 15 minute după naștere.

\* Toți nou-născuții din loturile de cercetat au primit o doză profilactică de vitamină K1 de 1 mg/kgc. administrată intramuscular.

\* Mamele nou-născuților din loturile de cercetat au fost sănătoase, normotensive, nefumătoare, neconsumatoare de droguri.

Pentru explorarea sistemului fibrinolic s-a determinat timpul de liză al euglobulinelor (TLE) prin metoda von Kaulla modificată de Lattalo și colab.

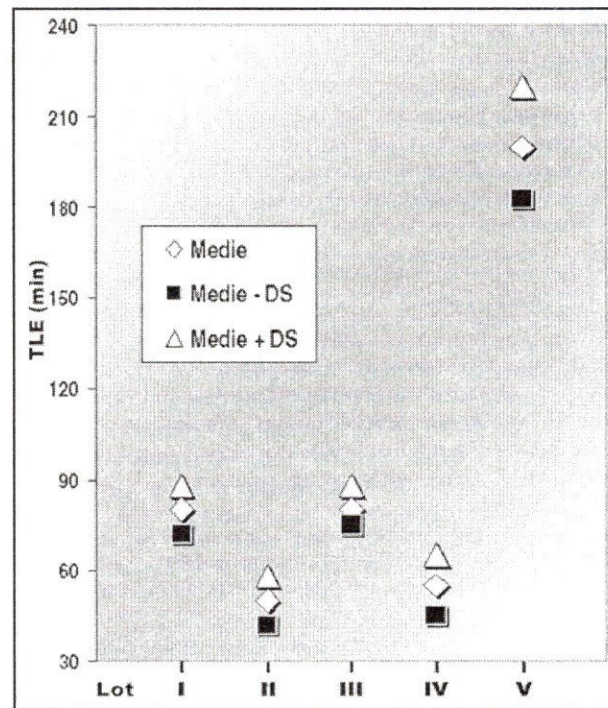
**Rezultate și discuții**

**Tabelul I** prezintă activitatea fibrinolică a plasmei (AFP) exprimată prin TLE în sângele recoltat din cordonul ombilical la nou născut (loturile I - V) și în sângele din vena cubitală a mamelor respective (loturile I\* - V\*). Valorile medii la naștere ale timpului de liză al cheagului de euglobuline (TLE) sunt redată în **Fig. 1, 2 și 3**. TLE măsurat în sângele venos al mamelor se încadrează în limitele foarte largi (90 - 240 min.) ale duratei normale la adult (Cucuianu M. - 1994).

**Tabel I. Valorile medii ale TLE la nou-născuți (Loturi I-V) și loturile corespunzătoare de mame (I\* - V\*) - imediat după naștere (sânge din cordonul ombilical) -**

		LOT I* si I		LOT II* si II		LOT III* si III		LOT IV* si IV		LOT V* si V	
		<i>n<sub>I*</sub></i> =29	<i>n<sub>I</sub></i> =29	<i>n<sub>II*</sub></i> =30	<i>n<sub>II</sub></i> =30	<i>n<sub>III*</sub></i> =30	<i>n<sub>III</sub></i> =30	<i>n<sub>IV*</sub></i> =29	<i>n<sub>IV</sub></i> =29	<i>n<sub>V*</sub></i> =10	<i>n<sub>V</sub></i> =10
		Mame	Nou-nascuti	Mame	Nou-nascuti	Mame	Nou-nascuti	Mame	Nou-nascuti	Mame	Nou-nascuti
TLE naștere (min)	Media	170,51	50,60	170,50	49,90	178,00	80,91	166,67	54,63	173,00	200,20
	Dev. Std.	41,76	6,42	38,40	6,35	35,85	4,87	26,56	9,27	27,10	17,15
	Comp. I* cu I	P<0,001		P<0,01		P<0,01		P<0,01		p>0,05	
	Comp. cu I	-		P<0,01		P>0,05		P<0,01		P<0,01	

Deși în timpul ultimei părți a sarcinei AFP se reduce treptat (Knopp R.H. - 1989), în cursul travaliului activitatea fibrinolică a plasmei (AFP) este accelerată tranzitoriu, probabil via catecholamine iar postpartum se normalizează extrem de prompt. În condițiile noastre de lucru, recoltarea de sânge matern pentru determinarea TLE s-a făcut după expulzia placentei. Înălțurarea acestei surse de modulatori ai fibrinolizei explică, credem, valorile normale ale AFP pe care, în acord cu datele din literatură, le-am constatat postpartum. Valorile medii ale TLE la loturile de nou-născuți la termen (I-IV) sunt semnificativ mai reduse decât mediile loturilor de mame și sub limita inferioară - de aproximativ 90 min. - a adultului.



**Fig. 1. - Valorile medii ale TLE (DS) la nou-născuți - imediat după naștere**

Datele noastre nu sunt interpretabile cu ușurință în contextul literaturii extrem de controversate existente până în prezent.

a. Lucrări destul de recente afirmă că AFP este redusă fiziologic la nou-născut, argumentând afirmația pe baza câtorva constatări:

- hipoplasminogenemia neo-natală este însoțită de un nivel "adult" de inhibitori ai activatorului plasminogenului de tip 1 (IAP 1) și de alfa 2 antiplasmină (Ries M. - 1995)
- nivelul activatorului plasminogenului de origine tisulară (APt) este redus la nou-născut.
- chiagul obținut din cordonul ombilical este rezistent la tromboliza indusă farmacologic, dar devine ușor de lizat după adaus de Apt recombinat.

b. Pe de altă parte, există și opinia contrară, sprijinită pe argumente mai puține, dar, credem, mai subtile, conform căreia AFP la nou-născuții la termen este crescută.

Activarea plasminogenului este dependentă de o Glicoproteină Bogată în Histidină/Histidin Rich Glycoprotein (HRG). La adult, această proteină menține plasminogenul aproape în totalitate într-o formă legată, inactivă. La nou-născut nivelul plasmatic la HRG a fost găsit semnificativ redus comparativ cu nivelul de la adulți ca urmare, la nou-născuții la termen, 85% din plasminogen este liber și activabil. Se justifică astfel o AFP neo-natală crescută în special în cursul primelor 24 de ore.

Hipoplasminogenemia, reducerea nivelului circulant al antiplasminei ca și nivelul adult al IAP la nou-născut ar reprezenta, nu un deficit real de fibrinoliză ci, doar o replică autofrenatoare fiziologică împotriva excesului formei libere a precursorului plasminei.

În acest context al existenței a două opinii diametral opuse, rezultatele prezentei cercetări pledează pentru cea din urmă; durata TLE semnificativ scurtată comparativ cu valorile materne la naștere indică o stimulare a AFP la nou-născuții la termen, prezentă la loturile I-IV și maximă la loturile II și IV.

Astfel, la lotul II de nou-născuți normoponderali cu scor APGAR <8 valoarea medie a TLE reprezintă 61,9% din durată TLE din lotul I ( $p < 0,01$ ); la lotul IV (nou-născuți subponderali cu scor APGAR <8), 67,7%, comparativ cu lotul I ( $p < 0,01$ ).

Scorul APGAR redus, asociat sau nu cu subponderabilitatea se asociază deci cu creșterea AFP, ceea ce poate semnala un risc crescut de complicații hemoragice.

Dintre aceste două condiții, scorul APGAR redus apare clar asociat cu stimularea fibrinolizei; hipoxia la naștere poate fi o sursă principală de semnale stimulative.

La prematuri (lotul V), rezultatele sunt complet diferite de cele înregistrate la nou-născuții la termen. Alungirea valorilor TLE, semnifică o AFP redusă la lotul V, la care valoarea TLE de  $200,2 \pm 17,15$  sec. nu diferă semnificativ de valoarea medie a lotului de mame V\* ( $p > 0,05$ ), dar este

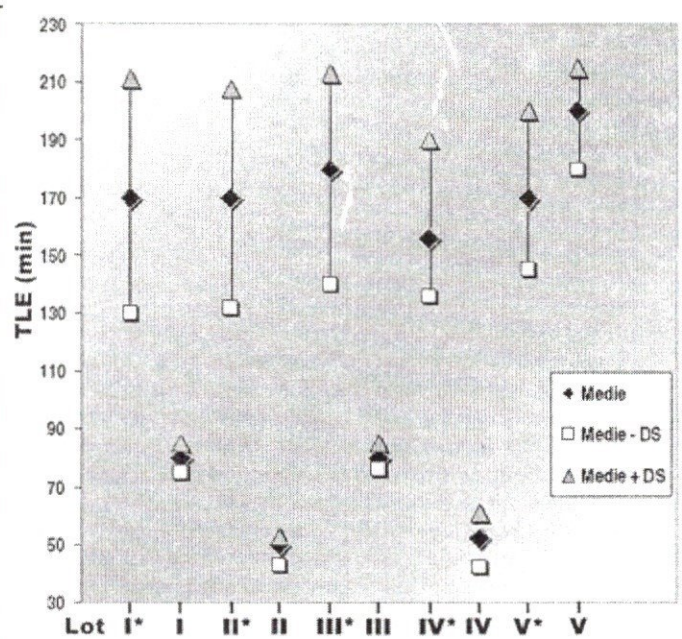


Fig. 2 - Valori medii ale TLE (DS) la nou-născuți (I-V) și loturile corespunzătoare de mame (I\* - V\*) - imediat după naștere

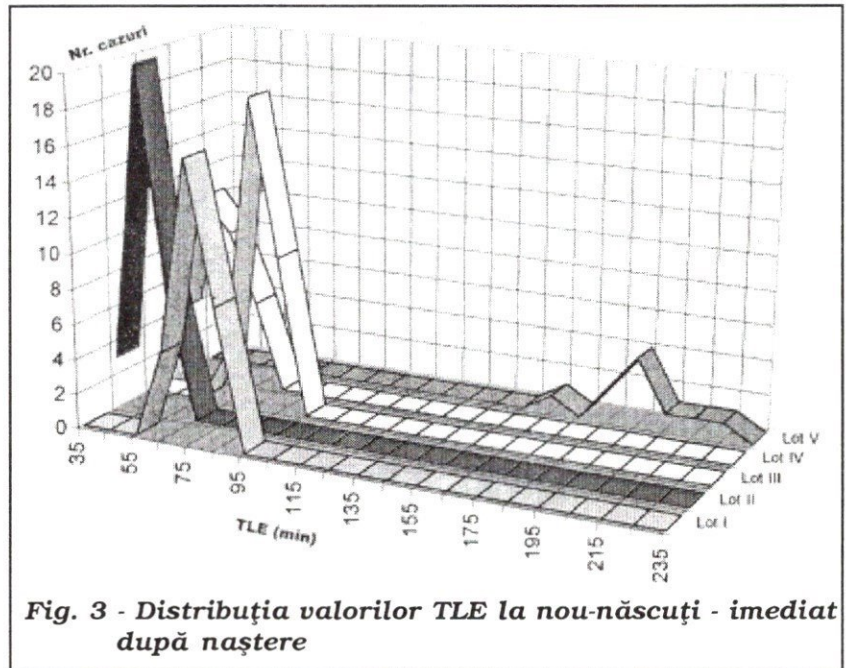


Fig. 3 - Distribuția valorilor TLE la nou-născuți - imediat după naștere

cu 148,3% mai mare decât valoarea lotului I ( $p < 0,01$ ). Aceste constatări concordă cu o serie de date recente care arată că: la prematuri sinteza plasminogenului este scăzută; există un risc de inhibitori ai activatorilor plasminogenului IAP1 și IAP2; este semnalată hipofibrinoliza in vitro, chiar în condițiile unui adaos de APT recombinat, ceea ce sugerează că plasminogenul este nu numai redus cantitativ ci și disfuncțional. Spre deosebire de toate celelalte loturi de nou-născuți investigate, deficitul de hemostază (constatat și discutat mai sus) se asociază deci cu un deficit de fibrinoliză numai la prematur.

## Concluzii

TLE este semnificativ scurtat în raport cu valorile materne normale la toți nou-născuții la termen; scorul APGAR redus, asociat sau nu cu subponderabilitatea, se asociază cu valorile cele mai scurte ale TLE, semnălând o stimulare a AFP, maximă la loturile II și IV. Valorile TLE la prematuri sunt, dimpotrivă, semnificativ alungite comparativ cu cele înregistrate la nou-născuții la termen.

---

## BIBLIOGRAFIE

1. **Andrew M.:** An approach to the management of infants with impaired haemostasis; *Bailliere's Clinical Hematology Int. Practice Research* 1991; 4 (2); 253 - 280
2. **Beardsley D.S.:** Hemostasis in the perinatal period: approach to the diagnosis of coagulation disorders; *Semin. Perinatol.* 1991; 15 (3 Suppl. 2); pg. 25 - 34
3. **Brus F.; Van-Oevern M.; Okken A.:** Disease severity is correlated with plasma clotting and fibrinolytic and kinin-kallikrein activity in neonatal respiratory distress syndrome; *Pediatr-Res.*; 1997; 41 (1); 120 - 7
4. **Cucuianu M.; Trif. I.; Cucuianu A.:** Hemostaza, editura Dacia, Cluj-Napoca 1994
5. **Kern F.H.; Morana N.J.; Sears J.J.; Hickey P.R.:** Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass 1992; 54 (3); pag. 541 - 6.
6. **Knopp R.H.; Magee M.S. in Patton H.D.:** Textbook of Physiology, vol. II; *Pregnancy and Parturition*; W.B. Saunders, Philadelphia 1989; 1380 - 1407
7. **Luciano R.; Velardi F.; Romagnolu C.:** Failure of fibrinolytic endoventricular treatment to prevent neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus, *Childs-Nerv.-Syst.* 1997; 130; 73 - 6
8. **Oren H.; Irken G.; Oren B.:** Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia, *Indian J. pediatr. (India)* 1994; 61 (5); 551 - 8.
9. **Petaja J.; Lundstrom D.; Leijala M.:** Bleeding and use of blood products after heart operations in infants; *J. Thorac. Cardiovasc. Surg. (United states)*; 1995; 109 (3); 524 - 9
10. **Plotz F.B.; van Oeveren W.; Bartlett R.H.; Wildevuur C.R.:** Blood activation during neonatal extracorporeal life support, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 1993; 105 (5); 823 - 32
11. **Ries M.; Zenker M.; Klinge J.:** Age-related differences in a clot lysis assay adding different plasminogen activators in a plasma milieu in vitro, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1995; 17(3); 260 - 4
12. **Shah J.K.; Mitchell L.G.; Paes B.:** Thrombin inhibition is impaired in plasma of sick neonates; *Pediatr. Res. (Unites States)*; 1992; 31 (4); 391 - 5.
13. **Vieira A.; Berry L.:** Heparin sensitivity and resistance in the neonate: an explanation; 1991, 63 (1); 85 - 98
14. **Viscardi R.M.; Broderick K.; Sunn C.C.:** Disordered pathways of fibrin turnover in lung lavage of premature infants with respiratory distress syndrome; *Am. Rev. Respir.* 1992; 146 (2); 492 - 9.