

Η επιρροή της καθυστερημένης απολίνωσης και της άμελης του ομφάλιου λώρου στις κυτταροκίνες φλεγμονής στην ομφαλική φλέβα και στη νεογνική κυκλοφορία

Ιωάννα Μολέ, Γεώργιος Δασκαλάκης, Αγγελική Παπαπαναγιώτου*, Παναγιώτης Αντσακλής, Μαριάννα Θεοδωρά, Μιχαήλ Σίνδος, Παρασκευή Γαβρίλη**

¹ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

* Τμήμα Βιολογικής Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Ελλάδα

** Νεογνολογικό Τμήμα ΓΝΑ Αλεξάνδρα

Αλληλογραφία: Γεώργιος Δασκαλάκης

Ι. Μεταξά 8, 15236-Π. Πεντέλη, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ. +30-6945-235757, Fax: +30210-5317224,

Email: gdaskalakis@yahoo.com

Βραχύς τίτλος: Καθυστερημένη απολίνωση ομφάλιου λώρου και κυτταροκίνες.

Περίληψη

Ανασκόπηση: Βάσει προηγούμενων μελετών η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου μπορεί να ασκήσει ευεργετικά αποτελέσματα στα τελειόμηνα νεογνά αυξάνοντας την αντιοξειδωτική τους ικανότητα.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συγκρίνει τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α) και των ιντερλευκινών (IL) 1, 6, 8 και 10 στον ομφάλιο λώρο και στη νεογνική κυκλοφορία ανάμεσα σε νεογνά που υποβλήθηκαν σε άμεση και καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου.

Σχεδιασμός μελέτης: Μια σειρά 76 περιστατικών με μία ανεπίπλεκη κύηση και έναν εξίσου ομαλό τοκετό αξιολογήθηκαν στη μελέτη αυτή. Στις 40 περιπτώσεις έλαβε χώρα καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου και στις υπόλοιπες 36 άμεση απολίνωσή του. Ελήφθησαν δείγματα αίματος από την ομφαλική φλέβα άμεσα μετά την απολίνωση του λώρου και στις 24 ώρες από τη μέση ωλένια ή βασιλική φλέβα του νεογνού. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 21.0.

Αποτελέσματα: Σημαντικές διαφορές σημειώθηκαν στα επίπεδα του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης στις 24 ώρες μετά από καθυστερημένη απολίνωση. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης, ωστόσο, δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Κανένας από τους δείκτες φλεγμονής που αξιολογήθηκαν δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman αποκάλυψε μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του TNF-α στον ομφάλιο λώρο και στο νεογνό στις 24 ώρες ($r = .551$, $p = .22$) στην ομάδα της άμεσης απολίνωσης. Σημαντικοί συσχετισμοί σημειώθηκαν επίσης ανάμεσα στα επίπεδα του TNF-α στον ομφάλιο λώρο και σε εκείνα του νεογνού

στις 24 ώρες ($r = .728$, $p = .001$), στις τιμές της IL-10 στον ομφάλιο και στο νεογνό στις 24 ώρες ($r = .487$, $p = .047$) και στα επίπεδα της IL-1b ομφάλιου και νεογνού στις 24 ώρες ($r = .516$, $p = .034$).

Συμπεράσματα: Η καθυστερημένη απολίνωση ή η άμελη του ομφάλιου λώρου δεν αλλάζει τα επίπεδα των κυτταροκινών φλεγμονής στο αίμα του λώρου και στον ορό των νεογνών. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εκτιμήσουν την επίπτωση της καθυστερημένης απολίνωσης σε επιλεγμένες κυήσεις υψηλού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων του πρόωρου τοκετού, της πρώιμης ρήξης εμβρυικών υμένων, της προεκλαμψίας, της υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου και του διαβήτη της κύησης.

Λέξεις κλειδιά: απολίνωση ομφάλιου λώρου, TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10

Εισαγωγή

Η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου έχει γίνει πρακτική ρουτίνας κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας εξαιτίας της αποδεδειγμένης ευεργετικής δράσης της στις τιμές του αιματοκρίτη των νεογνών, στην καρδιαγγειακή τους σταθερότητα και στη μείωση της συχνότητας της υπόχρωμης αναιμίας στο πρώτο τρίμηνο, η οποία προκύπτει από την αναμενόμενη έλλειψη σιδήρου στα νεογνά που σιτίζονται αποκλειστικά με θηλασμό¹⁻³. Η αποφυγή της έλλειψης σιδήρου έχει ευεργετική επίδραση στην ομαλή διαδικασία νευροανάπτυξης των πρόωρων νεογνών κατά τους πρώτους μήνες ζωής⁴, αφού ο σίδηρος φαίνεται να είναι εξαιρετικά σημαντικός κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του κεντρικού νευρικού συστήματος⁵. Προγενέστερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η τεχνική είναι ασφαλής και ευεργετική ακόμα και στα πολύ πρόωρα νεογνά^{6,7} και ως εκ τούτου, διευρύνονται τα ποσοστά εκτέλεσής της. Η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου έχει δεχθεί κριτική στο παρελθόν εξαιτίας της αύξησης των τιμών της αιμοσφαιρίνης που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ίκτερου και την ανάγκη φωτοθεραπείας⁸. Παρόλα αυτά, η πρόσφατα δημοσιευμένη γνώμη της επιτροπής του Αμερικάνικου Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συστήνει ξεκάθαρα την υιοθέτηση της στη σημερινή κλινική πρακτική⁹. Ο τοκετός αποτελεί μία φυσιολογική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από αύξηση του οξειδωτικού stress, το οποίο εμπλέκει τόσο τις μητέρες όσο και τα νεογνά¹⁰. Παλαιότερα, οι Diaz-Castro και συνεργάτες υποστήριξαν ότι η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου είναι πιθανόν να ασκήσει ευεργετική επίδραση αυξάνοντας την αντιοξειδωτική ικανότητα των τελειόμηνων νεογνών¹⁰. Ειδικότερα ανέφεραν ότι τα επίπεδα του υπεροξειδίου της δισμουτάσης και του διαλυτού υποδοχέα II του παράγοντα νέκρωσης όγκων βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα νεογνά που είχαν υποβληθεί σε καθυστερημένη απολίνωση σε σχέση με τα άμεσα απολινωμένα νεογνά. Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η καθυστερημένη απολίνωση μπορεί να βελτιώσει την αιμοδυναμική σταθερότητα των νεογνών και έτσι να μειώσει τη νεογνική νοσηρότητα που είναι δυνατόν να προκύψει από την ανεπαρκή ιστική διάχυση, συμπεριλαμβανομένων της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, της σήψης κτλ². Μέχρι σήμερα ωστόσο, τα επίπεδα των κυτταροκινών

φλεγμονής στον ομφάλιο λώρο και στη νεογνική κυκλοφορία δεν έχουν ερευνηθεί. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συγκρίνει τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων a (TNF-a), και των ιντερλευκινών (IL) 1, 6, 8 και 10 στον ομφάλιο λώρο και στην κυκλοφορία του νεογνού ανάμεσα σε νεογνά με άμεση και καθυστερημένη απολίνωση.

Σχεδιασμός μελέτης

Ασθενείς
Αξιολογήσαμε τα επίπεδα των TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, και IL-10 στον ορό του ομφάλιου λώρου και σε εκείνον των νεογνών από νεογνά που γεννήθηκαν στη Γυναικολογική Κλινική ενός τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου των Αθηνών στην Ελλάδα. Ηθική έγκριση για τη μελέτη αυτή ελήφθη από τη Θεσμική Επιτροπή Αξιολόγησης. Κάθε γυναίκα συμπλήρωσε μια ενημερωμένη φόρμα συγκατάθεσης πριν την είσοδό της στη μελέτη. Συμπεριλάβαμε γυναίκες που γέννησαν τελειόμηνα νεογνά (> 37 εβδομάδες κύησης), με απουσία επιπλοκών κατά την προγεννητική περίοδο, που δεν είχαν ιστορικό χρόνιας νόσου που θα επηρέαζε την εξέλιξη της κύησης και του τοκετού και που είχαν BMI κυμαινόμενο από 20 έως 30 στην αρχή της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με διαταραχές υπέρτασης ή προεκλαμψία, σακχαρώδη διαβήτη και ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Μόνο τοκετοί που εξελίχθηκαν ομαλά (Apgar score νεογνού >7) επιλέχθηκαν για ένταξη στη μελέτη μας. Κανένα από τα νεογνά που συμπεριλήφθησαν δεν παρουσίασαν επιπλοκές τις πρώτες μέρες μετά τη γέννηση και τους δόθηκε εξιτήριο 3 ημέρες μετά τον τοκετό. Ογδόντα γυναίκες ταξινομήθηκαν μη τυχαίοποιημένα και με αναλογία 1:1 σε κάθε μία ομάδα (καθυστερημένη vs άμεσης απολίνωσης). Στην ομάδα της άμεσης απολίνωσης, ο ομφάλιος λώρος απολινώθηκε μέσα σε 10 δευτερόλεπτα από την έξοδο του εμβρύου ενώ στην καθυστερημένη ο λώρος απολινώθηκε μετά από δύο λεπτά σε φυσιολογικό τοκετό ή μετά από 8 επαναλήψεις άμελξής του σε καισαρική τομή. Τέσσερις γυναίκες από την ομάδα της άμεσης απολίνωσης αιτήθηκαν να αποχωρήσουν από τη μελέτη εξαιτίας του φόβου τραυματισμού του νεογνού τους κατά τη διάρκεια συλλογής νεογνικού αίματος. Έτσι, 36 γυναίκες αξιολογήθηκαν από αυτή την ομάδα στην τελική ανάλυση.

Δείγματα αίματος

Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από την ομφαλική φλέβα άμεσα μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου και στις 24 ώρες από τη μέση ωλένια ή τη βασιλική φλέβα του νεογνού. Η εκτίμηση των παραγόντων αίματος πραγματοποιήθηκε άμεσα μετά τη συλλογή του και τα αποτελέσματα ήταν διαθέσιμα σε διάστημα 5 λεπτών. Τα αέρια αίματος, το έλλειμμα βάσεως καθώς και τα επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό αξιολογήθηκαν με τον αναλυτή Radiometer ABL 800Flex, Copenhagen Denmark εντός 2 λεπτών από τη συλλογή αίματος. Το υπόλοιπο αίμα φυγοκεντρήθηκε άμεσα στις 1000 rpm για 10 λεπτά και ο ορός που συλλέχθηκε αποθηκεύτηκε στους -100°C για περαιτέρω ανάλυση. Η διάρκεια όλης της διαδικασίας δεν υπερέβη σε καμία περίπτωση τα 20 λεπτά. Τα επίπεδα των TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 και IL-10 μετρήθηκαν και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το EMD Millipore's Milliplex human high sensitivity T cell magnetic bead Panel Immunoassay. Σε ένα σύστημα 96 θέσεων τα δείγματα παρασκευάστηκαν με την προσθήκη σφαιριδίων καθορισμένων φασματικών ιδιοτήτων που συζεύχθηκαν με αντισώματα δέσμησης ειδικών πρωτεϊνών. Προστέθηκε επίσης ρυθμιστικό διάλυμα επώασης για τη δέσμηση των κυτταροκινών στα αντισώματα δέσμησης ειδικών πρωτεϊνών, καθώς και βιοτινυλιωμένος ανιχνευτής αντισωμάτων. Τέλος, προστέθηκε συζευγμένη στρεπταβιδίνη στην φωτοευαίσθητη φθορίζουσα πρωτεΐνη R-Phycocerythrin και η συγκέντρωση των κυτοκινών αναλύθηκε με το σύστημα ανίχνευσης Lumiplex χρησιμοποιώντας ένα λογιστικό πρόγραμμα πέντε παραμέτρων. Παρακολουθώντας τις φασματικές

ιδιότητες των σφαιριδίων και την ποσότητα της σχετιζόμενης φθορίζουσας πρωτεΐνης R-Phycocerythrin (RPE), ορίστηκε η συγκέντρωση των πρωτεϊνών.

Στατιστική ανάλυση

Εκφράστηκαν οι μέσες τιμές των δεδομένων [διατεταρτημοριακό εύρος]. Η ομαλότητα των κατανομών αξιολογήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov's test και γραφικές μεθόδους. Χρησιμοποιήσαμε το Mann-Whitney non-parametric test για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών εξαιτίας της μη ομαλής κατανομής τους. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αν η μηδενική υπόθεση μπορούσε να απορριφθεί με διάστημα εμπιστοσύνης $>95\%$ ($p < 0,05$). Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Αποτελέσματα

Δείγματα αίματος από τον ομφάλιο λώρο συλλέχθηκαν σε 76 περιστατικά. Στο πρώτο εικοσιτετράωρο δείγματα αίματος συλλέχθηκαν επίσης από τα νεογνά. Οι τιμές των PH, PO₂ και του ελλείμματος βάσης που προέκυψαν από την ανάλυση των αερίων αίματος της ομφαλικής φλέβας δεν διέφεραν μεταξύ τους. Η PCO₂ από την άλλη, ήταν σημαντικά μειωμένη (Πίνακας 1). Σημαντικές διαφορές σημειώθηκαν στα επίπεδα του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης στις 24 ώρες της καθυστερημένης απολίνωσης. Οι τιμές της χολερυθρίνης, ωστόσο, δεν

Πίνακας 1. Αέρια αίματος ομφαλικής αρτηρίας

	<i>Άμεση απολίνωση(36 νεογνά)</i>	<i>Καθυστερημένη απολίνωση(40 νεογνά)</i>	<i>p-value</i>
pH	7.3 (7.2-7.5)	7.3 (7.2-7.4)	.337
PO₂	20 (10-31)	26 (10-36.5)	.089
PCO₂	48 (24-79)	39.6 (21-55)	.039
BD	-2.7 (-9.4 – 2.6)	-3.2 (-16.4-0)	.399

Πίνακας 2. Τιμές στοιχείων αίματος νεογνού και χολερυθρίνης στις 24 ώρες

	<i>Άμεση απολίνωση(36 νεογνά)</i>	<i>Καθυστερημένη απολίνωση(40 νεογνά)</i>	<i>p-value</i>
Hct	42.4 (16.1-59.9)	50.6 (43.7-61.6)	<.001
Hb	14.4 (11.1-48.3)	16.9 (14.6-20.3)	.002
WBC	15500 (8400-26100)	14300 (8400-29400)	.301
PLTs (x10³)	321 (261-384)	281.5 (144-448)	.095
Bil	5.25 (0.8-10.00)	6.5 (1.5-9.9)	.065

διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 2). Κανένα από τους δείκτες φλεγμονής που αξιολογήθηκαν δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίνακας 3). Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman αποκάλυψε μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του TNF- α στον ομφάλιο λώρο και στο νεογνό στις 24 ώρες ($r = .551$, $p = .22$) στην ομάδα της άμεσης απολίνωσης. Σημαντικοί συσχετισμοί σημειώθηκαν επίσης ανάμεσα στα επίπεδα του TNF- α στον ομφάλιο λώρο και σε εκείνα του νεογνού στις 24 ώρες ($r = .728$, $p = .001$), στις τιμές της IL-10 στον ομφάλιο και στο νεογνό στις 24 ώρες ($r = .487$, $p = .047$)

και στα επίπεδα της IL-1b ομφάλιου και νεογνού στις 24 ώρες ($r = .516$, $p = .034$).

Σχόλια

Στο παρελθόν, διαδικασίες φλεγμονής έχουν συνδεθεί με τον τελειόμηνο και τον πρόωρο τοκετό και αυτό φαίνεται να ενεργοποιεί την έναρξη του τοκετού¹¹. Σήμερα, ωστόσο, παραμένει σχετικά ασαφές αν αυτός ο καταρράκτης φλεγμονής περιλαμβάνει τη νεογνική κυκλοφορία και αν αυτή η διαδικασία διατηρείται κατά

Πίνακας 3. Δείκτες φλεγμονής			
	Άμεση απολίνωση(36 νεογνά)	Καθυστερημένη απολίνωση(40 νεογνά)	p-value
TNF-a cord	12.7 (3.0-30.7)	10.4 (4.2-17.6)	.231
TNF-a 24 hours	15.4 (2.2-3.6)	14.5 (4.6-36.1)	.838
IL-10 cord	3.2 (1.8-5.3)	2.9 (1.8-4.9)	.432
IL-10 24 hours	4.2 (2.9-8.6)	5.0 (2.6-11.8)	.256
IL-8 cord	8.4 (2.8-36.7)	8.8 (4.5-21.4)	.685
IL-8 24 hours	19.3 (3.7-46.7)	23.8 (9.6-46.0)	>.99
IL-6 cord	1.0 (0.3-5.0)	1.0 (0.2-3.0)	.601
IL-6 24 hours	5.0 (1.0-55.0)	6.0 (2.0-26.0)	.268
IL-1 cord	0.58 (0.51-0.92)	0.53 (0.25-1.03)	.089
IL-1 24 hours	0.58 (0.42-0.88)	0.58 (0.18-1.45)	.243

τη διάρκεια των πρώτων ωρών ζωής. Στη μελέτη μας επιδιώξαμε να καθορίσουμε αν η καθυστερημένη απολίνωση σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα διάφορων κυτταροκινών που αποτελούν γνωστούς μεσολαβητές φλεγμονής. Παρόλο το γεγονός ότι η καθυστερημένη απολίνωση οδήγησε σε σημαντικούς συσχετισμούς μεταξύ των επιπέδων των TNF-a, IL-10 και IL-1b στον ομφάλιο λώρο και στο νεογνό στις 24 ώρες, δεν παρατηρήσαμε σημαντικές διαφορές στις τιμές του ορού του ομφάλιου ή του νεογνού ανάμεσα στις ομάδες της άμεσης και της καθυστερημένης απολίνωσης. Σε μία παλαιότερη μελέτη των Diaz-Castro και συν. βρέθηκε ότι οι μεσολαβητές φλεγμονής ήταν αυξημένοι, μιας και οι τιμές του διαλυτού υποδοχέα II του TNF-a καθώς και του υπεροξειδίου της δισμουτάσης ήταν υψηλότερες στα νεογνά με καθυστερημένη απολίνωση¹⁰. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε να επηρεάσει την αντιοξειδωτική κατάσταση του νεογνού μετά τον τοκετό καθώς και την φλεγμονώδη σηματοδότηση των υγιών νεογνών. Σήμερα ωστόσο, η έλλειψη αποδείξεων σε αυτόν τον τομέα συνεχίζεται, αφού δεν έχουν δημοσιευθεί άλλες μελέτες. Τα ευρήματά μας έρχονται σε αντίφαση με εκείνα των Diaz-Castro και συν., αφού στη μελέτη μας καμία από τις κυτταροκίνες που αξιολογήθηκαν δεν βρέθηκε αυξημένη στην ομάδα της καθυστερημένης απολίνωσης. Μολαταύτα, αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η φλεγμονή δεν είναι εμφανής κατά τον τοκετό και στην πρώιμη νεογνική περίοδο. Μία δυνητική εξήγηση των ευρημάτων μας βασίζεται στην επιλογή κήσεων χωρίς επιπλοκές που ακολουθήθηκαν από έναν τοκετό χωρίς προβλήματα. Σε αυτόν τον πληθυσμό, η καθυστερημένη απολίνωση και η άμελη του λώρου μπορεί να μην οδηγήσει σε σημαντικές διαφορές που αφορούν το οξειδωτικό stress και τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερη προσοχή θα έπρεπε να δειχθεί σε μελλοντικές μελέτες σε κήσεις που επιπλέχθησαν με πρόωρο τοκετό, πρόωρη, πρώιμη ρήξη των εμβρυικών μεμβρανών, προεκλαμψία, υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, διαβήτης της κύησης κτλ¹²⁻¹⁴.

Δυνατά σημεία και αδυναμίες της μελέτης μας

Η μελέτη μας είναι η πρώτη, από όσο γνωρίζουμε, που ερεύνησε την επίπτωση της καθυστερημένης απολίνωσης και της άμελης του ομφάλιου λώρου στα επίπεδα των κυτταροκινών φλεγμονής στον ομφάλιο λώρο και στον

ορό των νεογνών. Επιλέξαμε μία συνεχή σειρά ασθενών για να εξασφαλίσουμε ότι η μεροληψία επιλογής δεν θα επηρέαζε τη μελέτη μας. Παρ' όλα αυτά, η έλλειψη τυχαιοποίησης καθιστά τη μελέτη μας επιρρεπή σε δυνητική μεροληψία τριβής και ως εκ τούτου τα αποτελέσματά μας πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή. Συνοψίζοντας, η καθυστερημένη απολίνωση ή η άμελη του λώρου δεν αλλάζει τα επίπεδα των κυτταροκινών φλεγμονής στο ομφαλικό αίμα και στον ορό των νεογνών. Τα ευρήματά μας βασίστηκαν σε μία συνεχή σειρά γυναικών με κήσεις χωρίς επιπλοκές και ομαλό τοκετό. Μελλοντικές μελέτες πρέπει να αξιολογήσουν την επίπτωση της καθυστερημένης απολίνωσης σε επιλεγμένες κήσεις υψηλού κινδύνου περιλαμβανομένων του πρόωρου τοκετού, της πρόωρης-πρώιμης ρήξης των εμβρυικών υμένων, της προεκλαμψίας, της υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου και του διαβήτη της κύησης.

Abstract

Background: Previous studies suggest that delayed cord clamping may exert a beneficial effect by increasing the antioxidant capacity of term neonates.

Objective: The purpose of the present study is to compare the levels of tumor necrosis factor a (TNF-a), and interleukins (IL) 1, 6, 8 and 10 in the umbilical cord and neonatal circulation among neonates with early and late cord clamping.

Study design: A consecutive series of 76 cases that had an uncomplicated pregnancy and an uneventful parturition was evaluated. In 40 cases delayed cord clamping was used and in the remaining 36 cases early cord clamping was practiced. Blood samples were collected from the umbilical vein immediately after cord clamping and at 24 hours from the median cubital or basilic vein of the neonate. All tests were performed with the SPSS 21.0 package.

Results: Significant differences were noted in the hematocrit and hemoglobin levels at 24 hours that favored delayed clamping. Serum bilirubin did not, however, differ between the two groups. None of the evaluated markers of inflammation differ between the two groups. Spearman's rho revealed a significant correlation between umbilical cord TNF-a and TNF-a

neonatal values at 24 hours ($r=.551$, $p=.22$) in the early clamped group. Significant correlations were also noted between umbilical cord TNF- α and TNF- α neonatal values at 24 hours ($r=.728$, $p=.001$), umbilical cord IL-10 and neonatal IL-10 at 24 hours ($r=.487$, $p=.047$) and umbilical cord IL-1b and neonatal IL-1b at 24 hours ($r=.516$, $p=.034$).
Conclusion: Delayed cord clamping or cord milking does not alter the levels of inflammatory cytokines in cord blood and neonatal serum. Future studies should evaluate the impact of delayed cord clamping in selected high risk pregnancies including preterm labor, preterm premature rupture of the membranes, preeclampsia, fetal growth restriction and gestational diabetes.

Key words: cord clamping; TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10

11. CHRISTIAENS I, ZARAGOZA DB, GUILBERT L, ROBERTSON SA, MITCHELL BF, OLSON DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *Journal of reproductive immunology* 2008;79:50-7.
12. GUERBY P, VIDAL F, GAROBY-SALOM S, et al. [Oxidative stress and preeclampsia: A review]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2015;43:751-6.
13. CUFFE JS, XU ZC, PERKINS AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomarkers in medicine* 2017;11:295-306.
14. LI H, YIN Q. Plasma Markers of Oxidative Stress in Patients with Gestational Diabetes Mellitus in the Second and Third Trimester. 2016;2016:3865454.

Βιβλιογραφία

1. MENGET A, MOUGEY C, THIRIEZ G, RIETHMULLER D. [Advantage of delayed umbilical cord clamping in the newborn infant]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2013;20:1022-7.
2. GHAVAM S, BATRA D, MERCER J, et al. Effects of placental transfusion in extremely low birthweight infants: meta-analysis of long- and short-term outcomes. *Transfusion* 2014;54:1192-8.
3. CHAPARRO CM, NEUFELD LM, TENA ALAVEZ G, EGUILIZ CEDILLO R, DEWEY KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2006;367:1997-2004.
4. RABE H, SAWYER A, AMESS P, AYERS S. Neurodevelopmental Outcomes at 2 and 3.5 Years for Very Preterm Babies Enrolled in a Randomized Trial of Milking the Umbilical Cord versus Delayed Cord Clamping. *Neonatology* 2016;109:113-9.
5. BAKOYIANNIS I, GKIOKA E, DASKALOPOULOU A, KOROU LM, PERREA D, PERGIALIOTIS V. An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency. *Reviews in the neurosciences* 2015;26:479-88.
6. PATEL S, CLARK EA, RODRIGUEZ CE, METZ TD, ABBASZADEH M, YODER BA. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014;211:519.e1-7.
7. MARCH MI, HACKER MR, PARSON AW, MODEST AM, DE VECIANA M. The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2013;33:763-7.
8. NAKAGAWA M, ISHIDA Y, NAGAOKI Y, et al. Correlation between umbilical cord hemoglobin and rate of jaundice requiring phototherapy in healthy newborns. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2015;57:626-8.
9. Committee Opinion No. 684: Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. *Obstetrics and gynecology* 2017;129:e5-e10.
10. DIAZ-CASTRO J, FLORIDO J, KAJARABILLE N, et al. The timing of cord clamping and oxidative stress in term newborns. *Pediatrics* 2014;134:257-64.