

Πρώιμη έναντι όψιμης απολίνωσης ομφαλίου λώρου κατά τη γέννηση

Φωτεινόπουλος Π., Δασκαλάκης Γ.

Α' Μαιευτική- Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα».

Αλληλογραφία: Βας. Σοφίας 92, 11528, Αθήνα, E-mail : fotinopoulos@hotmail.com

Περίληψη

Η απολίνωση του ομφαλίου λώρου πραγματοποιείται σε κάθε τοκετό, ωστόσο υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με τον κατάλληλο χρόνο απολίνωσής του. Η πρακτική του περασμένου αιώνα να απολινώνεται πρώιμα ο ομφάλιος λώρος τίθεται ξανά υπό αμφισβήτηση με βάση τα νέα δεδομένα μικρών προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών νοσηρότητας σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά. Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η μείωση της νεογνικής και βρεφικής αναιμίας, όπως και η μείωση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και της ανάγκης για μεταγγίσεις στα πρόωρα νεογνά στηρίζουν την επιλογή της όψιμης απολίνωσης.

Λέξεις κλειδιά: ομφάλιος λώρος, απολίνωση, αναιμία, ίκτερος, όψιμη, πρώιμη

Εισαγωγή

Η απολίνωση του ομφαλίου λώρου αποτελεί μια από τις παλαιότερες ιατρικές επεμβάσεις στην ιστορία του ανθρώπου και πραγματοποιείται κατά τη γέννηση. Η πρακτική αυτή διαχωρίζει το έμβρυο από τον πλακούντα, ο οποίος στη συνέχεια ούτως ή άλλως οφείλει να εξέλθει από τη μήτρα ολοκληρώνοντας τον τοκετό. Στα θηλαστικά παρατηρούνται συμπεριφορές κατά τις οποίες η μητέρα προσπαθεί μηχανικά να προκαλέσει με διάφορους τρόπους διατομή του ομφαλίου λώρου, ώστε το νεογνό να απελευθερωθεί από το σύμπλοκο πλακούντα – υπόλοιπου ομφαλίου λώρου. Σε ακραίες περιπτώσεις θαλάσσιων θηλαστικών, αυτή η ενέργεια της μητέρας αποτελεί ζωτικό παράγοντα επιβίωσης του νεογνού, καθώς ο πλακούντας λειτουργεί σαν βαρίδι που συμπαρασύρει το τελευταίο στο βυθό της θάλασσας εάν δεν γίνει γρήγορα αυτή η διατομή.

Αναφορές για τη σκοπιμότητα της καθυστερημένης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου και της μεταγγιζόμενης ποσότητας αίματος από τον πλακούντα προς το νεογνό βρίσκονται στα γραπτά του Αριστοτέλη. Το 1801 ο φιλόσοφος, ιατρός, βοτανολόγος Erasmus Darwin, παππούς του Καρόλου Δαρβίνου περιέγραφε ότι ο ομφάλιος λώρος δεν θα πρέπει να απολινώνεται μόλις το νεογνό αναπνεύσει, αλλά μόλις παύσουν οι συσπάσεις του. Παράλληλα, υποστήριζε ότι είναι λανθασμένη τακτική η άμεση απολίνωση του ομφαλίου λώρου γιατί αποστερεί από το νεογνό μια σημαντική ποσότητα αίματος που την χρειάζεται για να έχει βελτιωμένες πιθανότητες επιβίωσης και ανάπτυξης⁵.

Στον εικοστό αιώνα που ακολούθησε, η ιατρική πρακτική στράφηκε στην πρώιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου. Δόθηκε ιδιαίτερη σημασία στην ανάγκη προστασίας του νεογνού από την υποθερμία και την επίσπηση της παράδοσης του νεογνού στο προσωπικό ανάνηψης και ελέγχου των ζωτικών του λειτουργιών.

Παράλληλα, διατυπώθηκε ο θεωρητικός κίνδυνος του άσκοπου

εμπλουτισμού της εμβρυικής κυκλοφορίας με μηχανικώς καταπονημένα εμβρυικά ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία οδηγούμενα σε μαζική αιμόλυση θα εξέθεταν το νεογνό στους κινδύνους της πολυκυτταραιμίας αρχικά και κατόπιν της υπερχοληρυθριναιμίας, του νεογνικού ίκτερου και της ανάγκης για φωτοθεραπεία για την αποτροπή της εμφάνισης εναπόθεσης χολοχρωστικών στα βασικά γάγγλια (πυρηνικός ίκτερος), χωρίς να έχει μελετηθεί εάν αυτό συμβαίνει στην πραγματικότητα.

Στα πλαίσια της βελτίωσης της περιγεννητικής φροντίδας, υιοθετήθηκε στο τελευταίο μισό του προηγούμενου αιώνα η πρακτική της ενεργητικής αντιμετώπισης του τρίτου σταδίου του τοκετού (υστεροτοκία). Η ενεργητική αντιμετώπιση έχει αποδεδειγμένα αποδειχθεί ότι ελαχιστοποιεί την απώλεια αίματος της μητέρας μετά τον τοκετό. Στη δέσμη μέτρων που περιλαμβάνει ανήκαν αρχικά η χορήγηση μητροσυσπαστικών ουσιών, η ήπια σταθερή έλξη του ομφαλίου λώρου και η πρώιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου¹⁴. Ωστόσο, καθώς η εξελισσόμενη έρευνα κατέδειξε το τελευταίο μέτρο ως αμφιλεγόμενης σκοπιμότητας, αυτό αφαιρέθηκε από τις νεότερες οδηγίες, όπως αυτές του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το ΠΟΥ το 2007 ή της FIGO το 2006.^{29,30} Στην καθημερινή πράξη οι περισσότεροι επαγγελματίες υγείας δεν γνωρίζουν για την αλλαγή αυτή των κατευθυντήριων οδηγιών με αποτέλεσμα να επικρατεί σύγχυση.¹⁷

Παράλληλα με την πρακτική της πρώιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου ήρθε να προστεθεί και η σκοπιμότητα της φύλαξης του ούτως ή άλλως απορριπτόμενου εμβρυοπλακουντιακού αίματος για τις τράπεζες αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Οι τράπεζες αυτές φυλάσσουν τα αρχέγονα αυτά αιμοποιητικά κύτταρα με σκοπό τη χρησιμοποίησή τους μελλοντικά σε άτομα που εμφανίζουν αιματολογικές κακοήθειες και χρήζουν χορήγησης συμβατών αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων αντικαθιστώντας την ανάγκη εύρεσης συμβατών δωτών μυελού των οστών.

Εξάλλου, η πρώιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου είναι απαραίτητη πρακτική όταν σε κάθε τοκετό πραγματοποιείται μέτρηση των αερίων αίματος στην ομφαλική αρτηρία και φλέβα με σκοπό την τεκμηρίωση του «καλώς έχειν». Έχει βρεθεί ότι η καθυστερημένη απολίνωση του ομφαλίου λώρου επηρεάζει τις μετρούμενες τιμές αερίων προς το χειρότερο, καθιστώντας δυσκολότερη την τεκμηρίωση των βέλτιστων τιμών αερίων αίματος στη γέννηση που θα απέκλειαν το ενδεχόμενο ενδομήτριας υποξίας και μελλοντικές νομικές αξιώσεις των γονέων κατά των επαγγελματιών υγείας εάν η μετέπειτα νευροεξελικτική πορεία του βρέφους δεν είναι η αναμενόμενη²⁶.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Εάν ο ομφάλιος λώρος δεν απολινωθεί αμέσως μετά την έξοδο του εμβρύου, εξακολουθεί να υφίσταται αμφίδρομη αιματική ροή μεταξύ νεογνού και πλακούντα για μικρό χρονικό διάστημα. Για την ακρίβεια η ροή δια μέσω των ομφαλικών αρτηριών από το έμβρυο προς τον πλακούντα διαρκεί 20-25 δευτερόλεπτα, ενώ η ροή δια της ομφαλικής φλέβας από τον πλακούντα προς το έμβρυο διαρκεί περίπου 3 λεπτά²⁸. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως «πλακουντιακή μετάγγιση». Στα τελειόμηνα νεογνά διαρκεί περίπου 2 λεπτά, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να διαρκέσει έως και 5 λεπτά. Μέσα στα πρώτα 15-30 δευτερόλεπτα μεταγγίζεται το 25%, ενώ στο πρώτο λεπτό το 50-78%. Η τοποθέτηση του νεογνού σε θέση χαμηλότερη από τη μήτρα επιτείνει το φαινόμενο. Με τον τρόπο αυτό μεταγγίζονται περίπου 80-100 ml αίματος στο έμβρυο αυξάνοντας τις αιματικές του εφεδρείες κατά 25-33% περίπου και τις αποθήκες σιδήρου κατά 20-30 mg/ Kgr βάρους. Η βασιική περιεκτικότητα σιδήρου στο νεογνό ανέρχεται σε 75 gr/ Kgr βάρους^{7,22,28}.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο νεογνό είναι υψηλότερα από αυτά της μετέπειτα ζωής προκειμένου να εξασφαλίζεται η μέγιστη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου σε καθεστώς ενδομήτριων συνθηκών σχετικά χαμηλής μερικής πίεσης οξυγόνου. Μερικοί συγγραφείς την παρομοιάζουν με διαβίωση σε υψόμετρο ίσο με τις κορυφές των Ιμαλαΐων. Μετά τη γέννηση, αυτές οι υψηλές συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης δεν απαιτούνται πλέον λόγω της υψηλότερης μερικής πίεσης του οξυγόνου που είναι διαθέσιμη μέσω της λειτουργίας των πνευμόνων. Η αιμόλυση που ακολουθεί τις πρώτες ημέρες της ζωής οδηγεί σε ανακύκλωση του σιδήρου μέσω της φερριτίνης που αποτελεί την μοναδική πηγή σιδήρου κατά τους πρώτους έξι μήνες της αποκλειστικής διατροφής μέσω του θηλασμού. Το μητρικό γάλα είναι πτωχό σε περιεκτικότητα σιδήρου.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες υπολογίζεται ότι μέχρι και το 50% των παιδιών εμφανίζουν αναιμία στον πρώτο χρόνο της ζωής τους με σημαντικές αναπτυξιακές και νευρολογικές επιπτώσεις¹³. Η προφύλαξη από την αναιμία των βρεφών βρίσκεται στο επίκεντρο των προσπαθειών του ΠΟΥ και άλλων οργανισμών, καθώς θεωρείται ως το πιο αποτελεσματικό μέτρο που βελτιώνει όλους τους δείκτες βρεφικής νοσηρότητας. Δεν θα πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η αναιμία και τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό των νεογνών και των βρεφών αποτελούν την κορυφή του παγόβουνου. Διότι αντανακλούν έμμεσα και τα χαμηλά επίπεδα υποστρωμάτων αίμας και σιδήρου, που είναι απαραίτητα για τη λειτουργία ενζύμων που έχουν αιμοπορφυρινικούς δακτυλίους με πυρήνες ιόντων σιδήρου, όπως της μυοσφαιρίνης και των κυτοχρωμάτων της

αναπνευστικής αλυσίδας της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια ή των αποτοξινωτικών ενζύμων του ήπατος²⁸.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται και ο προβληματισμός σχετικά με την επίδραση της πρώιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου και την αύξηση του ποσοστού Rhesus ευαισθητοποίησης. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός συνίσταται στο ότι αυτή η πρακτική αυξάνει απότομα τις πιέσεις στην μητρο-πλακουντιακή επιφάνεια διεπαφής στην οποία υπάρχει αρκετό εγκλωβισμένο εμβρυικό αίμα, κάτι που είναι καθαρά ιατρογενές και δεν παρατηρείται στη φύση. Αυτό συνεπάγεται την ύπαρξη μεγάλης ποσότητας εμβρυικού αίματος προς ανάμειξη με το μητρικό αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμβryo-μητρικής ευαισθητοποίησης σε περίπτωση Rhesus αρνητικής μητέρας με Rhesus θετικό νεογνό^{6,14}. Η ίδια παρέμβαση που φαίνεται να συμβάλλει στην ταχύτερη αποκόλληση του πλακούντα από τη μήτρα, εκθέτει τη μητέρα στον κίνδυνο Rhesus ευαισθητοποίησης.

Ορισμός χρόνου πρώιμης – όψιμης απολίνωσης ομφαλίου λώρου

Στις μελέτες υπάρχει ετερογένεια ως προς το τι ορίζεται ως όψιμη απολίνωση. Σε ορισμένες ορίζεται ως απολίνωση >10 δευτερόλεπτα, ενώ σε άλλες >60 δευτερόλεπτα, >3 λεπτά ή μετά από την παύση των παλμικών συσπάσεων του ομφαλίου λώρου με τη βοήθεια της μεθόδου Leboyer όπου το νεογνό τοποθετείται πάνω στο στήθος της μητέρας μετά την έξοδό του. Φαίνεται οι απόψεις να συγκλίνουν στο ότι ως πρώιμη ορίζεται αυτή που διενεργείται εντός 60 δευτερολέπτων στο τελειόμηνο ή εντός 5-10 δευτερολέπτων στο πρόωρο, ενώ όψιμη αυτή που διενεργείται εντός 2-3 στο τελειόμηνο ή εντός 30-45 δευτερολέπτων στο πρόωρο⁴.

Στο τέλος της κύησης, στην πλακουντιακή κυκλοφορία βρίσκονται 25% - 60% του κυκλοφορούντος εμβryo-πλακουντιακού αίματος (54-160 mL) και το 60% του συνόλου των εμβρυικών ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Από προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι η πρώιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου, εντός των πρώτων 5-10 δευτερολέπτων συνεπάγεται μείωση του εμβρυικού κυκλοφορούντος αίματος κατά 20-40 ml / Kgr βάρους του εμβρύου που ισοδυναμεί με απώλεια 30-35 mg σιδήρου l. Η απώλεια όγκου, σιδήρου και αιμοποιητικών κυττάρων οδηγεί μεταξύ άλλων σε αιματολογικές διαταραχές και διαβήτη τύπου II.

Η αυξημένη μάζα ερυθρών κατά τη γέννηση και ιδιαίτερα ορισμένων ιδιαίτερα καταπονημένων που μεταγγίζονται κατά την όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει σε πολυκυτταραιμία, και αυξημένους απόλυτους αριθμούς ερυθρών αιμοσφαιρίων που αιμολύμενα οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο υπερχοληρυθριναιμίας, πυρηνικό ίκτερο και εγκεφαλοπάθεια από υπερχοληρυθριναιμία στο νεογνό. Οι μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα χοληρυθρίνης των τελειόμηνων νεογνών στα οποία διενεργήθηκε πρώιμη ή όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου.

Αντίθετα, η όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου έχει υποστηριχθεί ότι βοηθά στην μείωση της μητρικής απώλειας αίματος υποβοηθώντας το ενεργητικό τρίτο στάδιο του τοκετού. Ωστόσο, οδηγεί σε υπερχορωτότητα της εμβρυικής κυκλοφορίας με αποτέλεσμα νεογνική αναπνευστική δυσχέρεια, νεογνικό ίκτερο και πολυκυτταραιμία.

Μετααναλύσεις, όπως αυτή των Prendwille et al, 2000 έδειξαν ότι η όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου μειώνει τις μητρι-

κές απώλειες του τρίτου σταδίου του τοκετού, ενώ αυτή των Rabbe et al, 2004 ότι μειώνει την ανάγκη για μεταγγίσεις, καθώς και τον κίνδυνο ενδοκοιλιακής αιμορραγίας στο νεογνό^{2,3}.

Μελέτες τελειόμηνων νεογνών

Σύμφωνα με την συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Hutton et al, 2007 από 8 προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (RCT's, Randomized Controlled Trials), η μέση διαφορά στον αιματοκρίτη του νεογνού στην καθυστερημένη απολίνωση του ομφαλίου λώρου ανέρχοντο σε +4,16% στις πρώτες 6 ώρες, σε +10% τις πρώτες 1-2 ημέρες, +11,97% στις 5 ημέρες, +3,70% στους 2 μήνες και σε +0,10% στους 6 μήνες, οδηγώντας σε συρρίκνωση της παρατηρούμενης διαφοράς. Για τις τιμές της αιμοσφαιρίνης τα δεδομένα για τις πρώτες 7 ώρες μετά τη γέννηση έδειξαν μέση διαφορά +0,60 g/dl και κλείσιμο της ψαλίδας στους 2-3 μήνες. Οι μελέτες για τη μεταβολή στη γλυκόζη του αίματος έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, ενώ για τα επίπεδα χοληρυθρίνης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Από κλινικής άποψης η μείωση του σχετικού κινδύνου για αναιμία του νεογνού ήταν 80% για τις πρώτες 1-2 ημέρες (RR=0,20, 95% CI : 0,06-0,66), 47% στους 2-3 μήνες (RR=0,53, 95% CI:0,40 – 0,70) και μη στατιστικά σημαντική στους 6 μήνες (RR = 0,85, 95% CI : 0,51-1,43). Δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος ικτέρου στο νεογνό, τόσο τις πρώτες 1-2 ημέρες (N=1009, RR=1,35, 95% CI: 1,00-1,81), όσο και όψιμα στο διάστημα 3-14 ημερών μετά τη γέννηση (N=332, RR=1,27, 95% CI: 0,76-2,10). Ο κίνδυνος για πολυκυτταραιμία (αιματοκρίτης >65%) ήταν αυξημένος τόσο στις πρώτες 7 ώρες μετά τη γέννηση (N=236, RR=3,44, 95% CI : 1,25-9,52), όσο και τις πρώτες 24-48 ώρες (N=281, RR=3,91, 95% CI:1,00-15,36). Δεν υπήρξαν διαφορές στον κίνδυνο για ταχύπνοια (N=296, RR=2,48, 95% CI : 0,34 – 17,89), ούτε στον κίνδυνο για εισαγωγή στη ΜΕΝΝ (N=185, RR=2,02, 95% CI : 0,63 – 6,48). Επίσης, παρατηρήθηκε ότι υπήρχαν διαφορές στον αιματοκρίτη, ανάλογα με το εάν η καθυστερημένη απολίνωση του πλακούντα γίνονταν με το νεογνό σε θέση ψηλότερα από τη μητέρα ή ισοϋψώς με αυτήν (+6% και +16% αντίστοιχα την 1-2 ημέρα, + 9% και +15% αντίστοιχα την 5η ημέρα)¹.

Η επόμενη μεγάλη μετα-ανάλυση έγινε από τους Mc Donald et al, 2008 από 11 RCT και συνολικό αριθμό 2989 περιστατικών. Στην ανάλυση αυτή δεν βρέθηκαν διαφορές στο ποσοστό της αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, νεογνικού ικτέρου, πολυκυτταραιμίας ή χαμηλού Apgar score <7 στα 5 λεπτά μετά τη γέννηση. Όσον αφορά την αναιμία επιβεβαιώθηκαν τα αποτελέσματα της προηγούμενης μετα-ανάλυσης, ενώ ταυτόχρονα βρέθηκε ότι η καθυστερημένη απολίνωση του ομφαλίου λώρου, ενώ δεν αύξανε τα ποσοστά της αιμορραγίας της μητέρας μετά τον τοκετό, αύξανε τον κίνδυνο νεογνικού ικτέρου που απαιτούσε φωτοθεραπεία.

Οι Anderson et al, 2015 σε μεγάλη προοπτική μελέτη εξέτασαν τις μακροπρόθεσμες νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις της όψιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου σε 263 παιδιά μέχρι την ηλικία των 4 ετών. Βρέθηκαν σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά τις ψυχομετρικές κλίμακες αξιολόγησης των λεπτών κινητικών και των κοινωνικών δεξιοτήτων, όπως η WPPSI-III (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) και η Movement ABC (Movement Assessment Battery for Children, Second Edition) και το ερωτηματολόγιο ASQ (Ages and Stages Questionnaire) που συμπληρώνουν οι γονείς για τις επιδόσεις

και δεξιότητες των παιδιών τους³⁵. Οι διαφορές αυτές βρέθηκαν κυρίως στα αγόρια, όπου είναι γνωστό από άλλες μελέτες ότι οι αποθήκες σιδήρου τους στη γέννηση κατά τη νηπιακή ηλικία είναι μικρότερες σε σχέση με τα αντίστοιχα κορίτσια³⁵.

Μελέτες πρόωρων νεογνών

Η μετα-ανάλυση των Rabe et al, 2004 έγινε σε δείγμα 297 πρόωρων νεογνών από 7 προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες³. Έδειξε ότι η καθυστερημένη απολίνωση του ομφαλίου λώρου συνοδεύονταν με υψηλότερο αιματοκρίτη 4 ώρες μετά τη γέννηση (N=134, μέση διαφορά + 5,31% 95% CI: 3.42 -7.19), μειωμένες μεταγγίσεις για αναιμία ή υπόταση, μειωμένη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (N=225, RR =1.74, 95% CI: 1.08 -2.81). Οι ίδιοι συγγραφείς σε νέα μετα-ανάλυση το 2008 σε δείγμα 454 πρόωρων νεογνών από δέκα προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες επιβεβαίωσαν τα ίδια αποτελέσματα, ενώ το 2012 από 15 προοπτικά τυχαιοποιημένες μελέτες σε 738 πρόωρα νεογνά, ο σχετικός κίνδυνος για ενδοκοιλιακή αιμορραγία ήταν μειωμένος κατά 40% (N=738, RR=0,59, 95% CI:0,41-0,85, P=.0048), χωρίς συμπεράσματα για την απώτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξή τους⁸.

Οι Mercer et al, 2006 μελέτησαν προοπτικά τυχαιοποιημένα 72 εξαιρετικά πρόωρα νεογνά < 32 εβδομάδων όσον αφορά την επίδραση της πρόωμης (5-10 δευτερόλεπτα μετά τη γέννηση) και της όψιμης (30-45 δευτερόλεπτα μετά τη γέννηση) απολίνωσης του ομφαλίου λώρου σε 4 μείζονες επιπλοκές : Στην βρογχοπνευμονική δυσπλασία και νεκρωτική εντεροκολίτιδα δεν βρέθηκαν διαφορές. Στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (2/23 = 8,69% έναντι 8/19 = 42,1 %) και όψιμη σήψη (0/23 = 0% έναντι 6/19 = 31,6 %) τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά υπέρ της όψιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου⁹.

Οι Hosono et al, 2009 μελέτησαν σε δύο βραχίονες 40 εξαιρετικά πρόωρα νεογνά 24-28 εβδομάδων ως προς την αποτελεσματικότητα της συνοδευόμενης από άμεξη όψιμης έναντι της πρόωμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου. Βρέθηκε ότι στην όψιμη απολίνωση με άμεξη ήταν μικρότερη η ανάγκη μεταγγίσεων, μεγαλύτερη η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης και υψηλότερη η αρτηριακή πίεση και μικρότερη η ανάγκη για υποβοηθούμενο αερισμό. Ωστόσο δεν βρέθηκαν διαφορές στην θνησιμότητα¹¹.

Στην ανασκόπηση των Pushpa-Rajah et al, 2014 έγινε ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από 12 μελέτες πρόωρων νεογνών ως προς την όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις που δείχνουν προστασία ως προς την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (10 μελέτες, N=539, RR=0,59, 95% CI : 0,41-0,85), την ανάγκη χορήγησης μετάγγισης λόγω αναιμίας, αλλά όχι λόγω υπότασης (7 μελέτες, N=392, RR=0,61, CI: 0,46-0,81) και την εμφάνιση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (5 μελέτες, N=241, RR=0,62, CI: 0,43-0,90). Επίσης, βρέθηκε ότι η καθυστερημένη απολίνωση σχετίζεται με αυξημένη μέση αρτηριακή πίεση στη γέννηση και τις 4 ώρες μετά με αποτέλεσμα την μικρότερη ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων στο νεογνό (4 μελέτες, N=158, RR=0,42, CI: 0,23-0,77)³². Από ανοσολογικής πλευράς, οι Kugelmann et al, 2009 δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε πρόωρα νεογνά με πρόωμη και όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου ως προς τα κλάσματα C3, C4 του συμπληρώματος, τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgG, IgM, την χρήση ή ανταπόκριση στην αντιβιοτική θεραπεία¹².

Η καθυστερημένη απολίνωση του ομφαλίου λώρου σε πρόωρα

νεογνά βρέθηκε ότι ισοδυναμεί με μη καθυστερημένη με άμελη σύμφωνα με τους Rabe et al, 2011.¹⁹ Η μελέτη των Krueger et al, 2015 έδειξε ότι καθυστερημένη απολίνωση με άμελη του ομφαλίου λώρου δεν προσφέρει κάτι το επιπλέον, καθιστώντας την μη απαραίτητη συμπληρωματική πρακτική.¹⁸ Πιθανότατα, αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι η παραμένουσα κυκλοφορία οφείλει να είναι αμφίδρομη, ενώ η άμελη γίνεται μονόδρομα.

Στη μελέτη των Strauss et al, 2008 μελετήθηκε η επίδραση της καθυστερημένης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου σε νεογνά που είχαν υποστεί αυτόλογη μετάγγιση σημασμένων με βιοτινική ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σκοπός της παρεμβατικής μελέτης ήταν η αντικειμενικότερη διαπίστωση διαφορών στον λόγο όγκου προς μάζας ερυθρών αιμοσφαιρίων, αφού η παράμετρος του αιματοκρίτη μπορεί να μην αντανακλά με ακρίβεια την πραγματική αιματολογική εικόνα. Κι εκεί βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (74,4 ml/Kg έναντι 62,7 ml/Kg) υπέρ της καθυστερημένης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου²⁷.

Μελέτες μητρικής νοσηρότητας

Οι Charagto et al, 2006 σε συστηματική ανασκόπηση και της μητρικής νοσηρότητας σε 476 τοκετούς μελέτησαν την επίδραση της πρώιμης και όψιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την αιμορραγία μετά τον τοκετό (η σοβαρή αιμορραγία παρέμεινε στο 1% περίπου και στις δύο ομάδες), την ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος, την ανάγκη για δακτυλική αποκόλληση του πλακούντα, την ανάγκη χορήγησης μητροσυσταστικών ουσιών και τη διάρκεια του τρίτου σταδίου του τοκετού. Βρέθηκε, ωστόσο ότι τα επίπεδα μητρικής φερριτίνης ήταν υψηλότερα (12,7 έναντι 9,8 μg/L) και η πιθανότητα αναιμίας μικρότερη (18% έναντι 27%) στις γυναίκες με πρώιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου¹³. Σε γενικές γραμμές, οι μητρικές επιπτώσεις δεν έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στη διεθνή βιβλιογραφία.

Δυναμικές μελέτες

Από την μελέτη των Blouin et al, 2013 προέκυψε μεγαλύτερο όφελος ανάσχεσης της αναιμίας του νεογνού στις περιπτώσεις εκείνες που η μητέρα ήταν ήδη αναιμική και η ίδια.³³

Οι Diaz-Castro et al, 2014 μελέτησαν την επίδραση της πρώιμης και όψιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου στο οξειδωτικό στρες του νεογνού και την φλεγμονώδη σηματοδότηση. Τα νεογνά με όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου είχαν σημαντικά μεγαλύτερη δραστηριότητα της καταλάσης στα ερυθροκύτταρά τους, ενώ οι τιμές υπεροξειδίου της δισμουτάσης, ο διαλυτός υποδοχέας II του TNF (TNF-RII) και το συνολικό αντιοξειδωτικό status ήταν υψηλότερα. Τα αποτελέσματα αυτά μεταφράζονται σε υψηλότερο αντιοξειδωτικό δυναμικό στα νεογνά με όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου.³⁴

Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council, ERC) στις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές πάνω στις παραμέτρους ανάνηψης των νεογνών το 2015 αναγνωρίζει την έλλειψη ποιοτικών μελετών πάνω στο θέμα του χρόνου απολίνωσης του ομφαλίου λώρου. Ανασκοπώντας συστηματικά την υπάρχουσα βιβλιογραφία καταλήγει στο ότι η καθυστερημένη απολίνωση του ομφαλίου λώρου έχει θετικά αποτελέσματα στην επίτευξη μεγαλύτερης αιμοδυναμικής σταθερότητας στο νεογνό (τόσο στη γέννηση, όσο και 4 ώρες μετά από αυτήν), την μειωμένη ανάγκη μεταγ-

γίσεων (OR, 0.44; 95% CI, 0.26–0.75), ενώ είναι μειωμένος ο κίνδυνος εμφάνισης περικοιλιακής ενδοκρανίου αιμορραγίας (OR, 0.49; 95% CI, 0.29–0.82) και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (OR, 0.44; 95% CI, 0.26–0.75). Αν και εμφανίζεται αυξημένος ο κίνδυνος υπερχοληρυθριναιμίας μετά τον τοκετό (μέση Διαφορά = 16.15 mg/dl ; 95% CI, 6.13–26.17), ωστόσο δεν είναι αυξημένη η ανάγκη για φωτοθεραπεία (Σχετικός Κίνδυνος 1.29; 95% CI, 1.00–1.67)³⁶. Για το λόγο αυτό συστήνεται η διευρυμένη χρήση της καθυστερημένης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου, λόγω του δυνητικού οφέλους, με εξαίρεση τα νεογνά που απαιτούν την ταχεία ανάνηψή τους.

Παράλληλα, στις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζεται ότι η ταχεία άμελη του ομφαλίου λώρου αντί της παρατεταμένης απολίνωσής του έχει ευνοϊκά αποτελέσματα αυξάνοντας την αιμοσφαιρίνη (Μέση Διαφορά, 2.27 g/dL; 95% CI, 1.57–2.98 g/dL) και την αρτηριακή πίεση του νεογνού (Μέση Διαφορά 5.43 mm Hg (εύρος, 1.98–8.87 mm Hg), ενώ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (OR, 0.37 ;95% CI, 0.18–0.77), με την υποσημείωση ότι μπορεί να χρησιμοποιείται σε εξατομικευμένη βάση και ουδέποτε σε νεογνά κάτω των 28 εβδομάδων κύησης³⁷.

Συμπεράσματα

Στις περισσότερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με αποδεκτή ποιότητα το πρόβλημα είναι ότι οι πρόσφατες και με μεγάλους αριθμούς περιστατικών προέρχονται από χώρες αναπτυσσόμενες με υψηλά ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας, ενώ αυτές που προέρχονται από τις ανεπτυγμένες χώρες είναι παλαιότερες και με μικρούς αριθμούς περιστατικών¹. Στις συνήθεις ευρωπαϊκές χώρες η περιγεννητική θνησιμότητα είναι < 1/1000 γεννήσεις, στις χώρες του αναπτυσσόμενου χώρου είναι 10-20/1000 γεννήσεις, ενώ σε άλλες όπως η Αίγυπτος, η Ινδία ή το Μεξικό είναι > 20/1000 γεννήσεις.

Είναι πολύ νωρίς για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την συγκριτική υπεροχή της όψιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου σε σχέση με την πρώιμη. Οι μέχρι τώρα προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν γίνει σε μικρό αριθμό ανεπίπλεκτων κήσεων, φυσιολογικών τοκετών και όχι καισαρικών τομών, από έμβρυα δεν φέρουν ανωμαλίες ή άλλες παθολογικές καταστάσεις που δυσχεραίνουν την εξαγωγή συμπερασμάτων. Ως εκ τούτου η ισχύς τους είναι περιορισμένη, και παρά τις προσπάθειες να ενοποιηθούν τα αποτελέσματά τους με συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή και καθολικά συμπεράσματα. Υπάρχει ομοφωνία στις μελέτες όσον αφορά την ανάγκη υιοθέτησης της πρακτικής της όψιμης απολίνωσης του ομφαλίου λώρου στην καθημερινή μαιευτική πράξη στα πρόωρα νεογνά όπου βελτιώνονται εντυπωσιακά τα ποσοστά της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ενώ στα τελειόμηνα, αν και η ισχύς των παρουσών μελετών δεν είναι μεγάλη, εν τούτοις προτείνεται ως πρακτική^{23,24}.

Συμπερασματικά, θα έλεγε κανείς ότι η πρώιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου δεν συνιστά τεκμηριωμένη με ενδείξεις ιατρική πράξη και καθιερώθηκε με βάση τις πρακτικές σκοπιμότητες της γρήγορης ανάνηψης του νεογνού, της συλλογής εμβρυοπλακουντιακού αίματος ή της μέτρησης αερίων αίματος και τους θεωρητικούς κινδύνους ικτέρου του νεογνού που δεν αποδείχτηκαν ποτέ στην πράξη.

Αντίθετα, η όψιμη απολίνωση συνιστά ασφαλή πρακτική με πι-

θανά οφέλη για το νεογνό τουλάχιστον για το πρώτο τρίμηνο της ζωής. Δίνει τη δυνατότητα στο νεογνό να αντιμετωπίζει με μεγαλύτερη ευχέρεια τις απαιτούμενες μετά τη γέννηση καρδιοπνευμονικές ανακατανομές, να εξασφαλίζει επαρκέστερη αιματική ροή στον εγκέφαλο και το γαστρεντερικό σύστημα. Στα πρόωρα νεογνά επιπλέον προστατεύει από την ανάγκη αντιμετώπισης της αναιμίας και της υπότασης με μεταγγίσεις αίματος και μηχανικό αερισμό, ενώ μειώνει τη νοσηρότητα που σχετίζεται με επιπλοκές της προωρότητας όπως η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και η όψιμη σήψη.

Η όψιμη απολίνωση του ομφαλίου λώρου έρχεται σε ευθεία σύγκρουση με την πρακτική της πρώιμης απολίνωσης και της συλλογής εμβρυοπλακουντιακού αίματος για τις τράπεζες βλαστοκυττάρων. Πρέπει κανείς να επιλέξει τι από τα δύο θέτει ως προτεραιότητα, αφού οι δύο πρακτικές είναι αμοιβαίως αποκλειόμενες. Οι επιπτώσεις της όψιμης απολίνωσης στον εμπλουτισμό του εμβρύου (αντί να συλλέγονται στις τράπεζες) με βλαστοκύτταρα εμβρυοπλακουντιακής προέλευσης με πιθανές θετικές προεκτάσεις στο επιδιορθωτικό δυναμικό των ιστών, δεν έχει μελετηθεί καθόλου και συνιστά λαμπρό πεδίο μελλοντικής έρευνας.

Review article: Early versus Late Umbilical Clamping . Current Trends

Fotinoupolous P., Daskalakis G.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Medical School, Alexandra General Hospital

Correspondence: 92, Vas. Sofias Avenue, 11528, Athens
E-mail: fotinoupolous@hotmail.com

Summary

Although the umbilical cord clamping is common practice, there are controversies concerning the proper time of procedure performance. During the last century the practice of early umbilical cord clamping was established, but nowadays this practice is under dispute, due to the new evidence-based data from small randomized controlled trials of morbidity and mortality in term and preterm newborns. Most studies seem to support the choice of late umbilical cord clamping, due to its positive impact on several complication rates like neonatal and infantile anemia, need for transfusion, intraventricular bleeding, and necrotic enterocolitis in preterm newborns.

Key words: umbilical cord, clamping, anemia, jaundice, late, early

Βιβλιογραφία

- Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA*. 2007 Mar 21;297(11):1241-52.
- Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour [update]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3):CD000007.
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord

- clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003248.
- Arca G, Botet F, Palacio M, Carbonell-Estrany X. Timing of umbilical cord clamping: new thoughts on an old discussion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Nov;23(11):1274-85
- Darwin E. *Zoonomia*, Vol. III, 3rd ed. London; 1801. p 302
- McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD004074.
- McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 11;7:CD004074.
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*. 2008;93(2):138-44.
- Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1235-42.
- Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato O, Okada T, Takashi S, Harada K. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F14-F19.
- Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi S, Harada K. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Jan;93(1):F14-9.
- Kugelman A, Borenstein-Levin L, Kessel A, Riskin A, Toubi E, Bader D. Immunologic and infectious consequences of immediate versus delayed umbilical cord clamping in premature infants: a prospective, randomized, controlled study. *J Perinat Med*. 2009;37(3):281-7.
- Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-L Z Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1997-2004.
- Levy T, Blickstein I. Timing of cord clamping revisited. *J Perinat Med*. 2006;34(4):293-7.
- Kc Ashish, M Iqvis M, Rana N, Ranneberg LJ, Andersson O. Effect of timing of umbilical cord clamping on anaemia at 8 and 12 months and later neurodevelopment in late pre-term and term infants: a facility-based, randomized-controlled trial in Nepal. *BMC Pediatr*. 2016 Mar 10;16(1):35.
- Committee on Obstetric Practice ACoO, Gynecologists. Committee Opinion No.543: Timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1522-6.
- Jelin AC, Kuppermann M, Erickson K, Clyman R, Schulkin J. Obstetricians' attitudes and beliefs regarding umbilical cord clamping. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(14):1457-61.
- Krueger MS, Eyal FG, Peavy KJ, Hamm CR, Whitehurst RM, Lewis DF. Delayed cord clamping with and without cord stripping: a prospective randomized trial of preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3):394.e1-5.
- Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, Crook D, Stilton D, Bradley R, Holden D; Brighton Perinatal Study Group. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):205-11.
- Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, Chua LB, Usher R. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics*. 1972 Mar;49(3):406-19.
- Tiemersma S, Heistein J, Ruijne R, Lopez G, van Lobenstein J, van Rheenen P. Delayed cord clamping in South African neonates with expected low birthweight: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health*. 2015 Feb;20(2):177-83.
- Duley L, Batey N. Optimal timing of umbilical cord clamping for term and preterm babies. *Early Hum Dev*. 2013 Nov;89(11):905-8.
- World Health Organisation. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage; 2012.
- Arulkumaran S, Mavrides E, Penney G. Prevention and management of postpartum haemorrhage: Green Top Guideline Number 52. *R Coll Obstet Gynaecol* 2013
- Kumar B, Upadhyay A, Gothwal S, Jaiswal V, Joshi P, Dubey K. Umbilical Cord Milking and Hematological Parameters in Moderate to Late Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2015 Sep;52(9):753-7.
- Valero J, Desantes D, Perales-Puchalt A, Rubio J, Diago Almela VJ, Perales A. Effect of delayed umbilical cord clamping on blood gas analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 May;162(1):21-3.

27. Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, Cress GA, Burmeister LF, Zimmerman MB, Bell EF, Rijhsinghani A. A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of the umbilical cord in preterm infants: short-term clinical and laboratory endpoints. *Transfusion*. 2008 Apr;48(4):658-65.
28. Chaparro CM. Timing of umbilical cord clamping: effect on iron endowment of the newborn and later iron status. *Nutr Rev*. 2011 Nov;69 Suppl 1:S30-6.
29. World Health Organization. WHO Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage. Making Pregnancy Safer. Geneva: World Health Organization; 2007.
30. FIGO/ICM. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 2006. Available at: <http://www.figo.org/files/figo-corp/docs/PPH%20Joint%20Statement%2020English.pdf>.
31. Tarnow-Mordi WO, Duley L, Field D, Marlow N, Morris J, Newnham J, Paneth N, Soll RF, Sweet D. Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Aug;211(2):118-23.
32. Pushpa-Rajah A, Bradshaw L, Dorling J, Gyte G, Mitchell EJ, Thornton J, Duley L ; Cord Pilot Trial Collaborative Group. Cord pilot trial - immediate versus deferred cord clamping for very preterm birth (before 32 weeks gestation): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Jun 30;15:258
33. Blouin B, Penny ME, Maheu-Giroux M, Casapia M, Aguilar E, Silva H, Creed-Kanashiro HM, Joseph SA, Gagnon A, Rahme E, Gyorkos TW. Timing of umbilical cord-clamping and infant anaemia: the role of maternal anaemia. *Paediatr Int Child Health*. 2013 May;33(2):79-85.
34. Diaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Garrido-Sanchez M, Padilla C, de Paco C, Navarrete L, Ochoa JJ. The timing of cord clamping and oxidative stress in term newborns. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):257-64.
35. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, Domellof M, Hellstrom-Westas L. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015 Jul;169(7):631-8.
36. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:e169-201.
37. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015 Oct 20;132(16 Suppl 1):S204-41.