



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

EST. 1837

School of Health Sciences
Department of Medicine

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ:
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

Διπλωματική Εργασία

**«Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε
Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες»**

Κετσεκιουλάφης Β. Ιωάννης

A.M.: 7450162100008

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δέσποινα Μπριάνα (Επιβλέπουσα)

*Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική του
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*

Ευαγγελία Χαρμανδάρη

*MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK), Καθηγήτρια Παιδιατρικής -
Παιδιατρικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παιδιατρική Κλινική,
Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"*

Αθανάσιος Μίχος

*Καθηγητής Παιδιατρικής- Λοιμωξιολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"*

Αθήνα

Μάιος, 2023

MASTER PROGRAM IN
“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:
Clinical Practice and Research”

MASTER THESIS
“Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Neonates
with Perinatal Stress”

Ioannis Ketsekioulafis
Register Number:7450162100008

Examining Board Members

Despina Briana (Supervisor)

Professor of Paediatrics-Neonatology, 3rd Pediatric Clinic of the
National and Kapodistrian University of Athens

Evangelia Charmandaris

*MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK), Professor of Pediatrics -
Pediatric and Adolescent Endocrinology, Medical School of the National
and Kapodistrian University of Athens, First Pediatric Clinic, "Agia
Sophia" Children's Hospital*

Athanasios Michos

*Professor of Pediatrics-Infectious Diseases, University of Athens School
of Medicine, First Pediatric Clinic, University of Athens, "Agia Sophia"
Children's Hospital*

Athens
May, 2023

© 2023

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

Κετσεκιουλάφης Ιωάννης, MD, MSc, LL.B.(s), Ειδικευόμενος Ιατροδικαστικής,
Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Ο ΔΗΛΩΝ

Υπογραφή:

Ονοματεπώνυμο: *Κετσεκιουλάφης Ιωάννης*

Αριθμός Μητρώου: *7450162100008*

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Στην οικογένεια μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τους καθηγητές του ΠΜΣ «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα» για όλα όσα μας δίδαξαν στο πλαίσιο των μαθημάτων του εν λόγω μεταπτυχιακού. Ακόμα, ευχαριστώ ιδιαίτερα, την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Μπριάννα Δέσποινα, για την υποστήριξη και τις συμβουλές της τόσο αναφορικά με την εκπόνηση της εργασίας, όσο και για λοιπά επαγγελματικά ζητήματα που συζητήθηκαν κατά την συνεργασία μας. Τέλος, ευχαριστώ την καθηγήτρια του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), Κωνσταντινίδου Αναστασία για όλα όσα μου δίδαξε κατά την διεξαγωγή της πρακτικής άσκησης στο πλαίσιο του ΠΜΣ.

Περίληψη

Εισαγωγή: Το περιγεννητικό στρες οφείλεται σε ποικιλία στρεσογόνων ερεθισμάτων που δρουν από την 22^η εβδομάδα της κύησης έως και την 7^η ημέρα εξωμήτριας ζωής και συνδέεται τόσο με αυξημένη νοσηρότητα/θνησιμότητα των νεογνών όσο και με μακροπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των παιδιών. Η ανάδειξη εύκολα προσδιοριζόμενων, αλλά και δομικά και κिरκαδιανά σταθερών μορίων ως βιοδεικτών είναι καθοριστική για την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση του περιγεννητικού στρες των νεογνών, και κατ' επέκταση, για την πρόληψη των δυσμενών βραχυ- και μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βάσει των οδηγιών PRISMA και συγκεκριμένων κριτηρίων καθορισμένων από τους ερευνητές. Οι τελικώς επιλεγόμενες μελέτες αξιολογήθηκαν ποιοτικά μέσω των εργαλείων του Joanna Briggs Institute.

Αποτελέσματα-Συμπεράσματα: Παρά τον μικρό αριθμό μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια της έρευνας, καταδεικνύεται ένας ικανός αριθμός μορίων που πιθανώς θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για την διάγνωση του περιγεννητικού στρες τόσο πριν όσο και μετά την γέννηση, με κυριότερους τους δείκτες οξειδωτικού στρες μαλονδιαλδεΰδη (malondialdehyde, MDA), 8-διυδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) και ισοπροστάνες. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται ώστε να προκύψουν ασφαλέστερα συμπεράσματα για την χρήση των παραπάνω μορίων, αλλά και για την ανάδειξη νέων μορίων ως βιοδεικτών περιγεννητικού στρες.

Θεματική Περιοχή: Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία

Λέξεις Κλειδιά: Περιγεννητική, Νεογνολογία, Οξειδωτικό Στρες, Σήψη, Βιοδείκτες

ABSTRACT

Introduction: Perinatal stress is attributed to various stressful stimuli acting from the 22nd week of gestation until the 7th day of extrauterine life, and is associated with increased morbidity/mortality in newborns, as well as with long-term complications in children's health and development. Therefore, early and valid diagnosis of perinatal stress is necessary in order to avoid its short- and long-term complications. This can be accomplished by determination of structurally and circadian stable molecules, which can serve as perinatal stress biomarkers.

Methodology: A systematic review of the literature was conducted based on PRISMA guidelines and specific investigator-defined criteria. The final selected studies were qualitatively assessed using the Joanna Briggs Institute tools.

Results-Conclusions: Despite the small number of studies that met the research criteria, a sufficient number of compounds are demonstrated as potential biomarkers, useful for the diagnosis of perinatal stress before and after birth with the main representatives being the markers of oxidative stress malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and isoprostanes. Further research is needed, so that safer conclusions can be drawn for the use of the above compounds, but also for the identification of new compounds that could possibly serve as biomarkers of perinatal stress.

SUBJECT AREA: Perinatal Medicine and Neonatology

KEY WORDS: Perinatal, Neonatology, Oxidative Stress, Sepsis, Biomarkers

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	(7)
ABSTRACT.....	(8)
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	(9)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ.....	(10)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	(11)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	(12)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	(13)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(15)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	(21)
2.1. Σκοπός και Ερευνητικές Υποθέσεις.....	(21)
2.2. Μεθοδολογία.....	(21)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	(25)
3.1. Ο Σχεδιασμός της Μελέτης.....	(25)
3.2. Ταξινόμηση Αποτελεσμάτων Βάσει Δημογραφικών Στοιχείων.....	(26)
3.3. Ταξινόμηση Αποτελεσμάτων Βάσει Αιτιών του Stress.....	(27)
3.4. Ταξινόμηση Αποτελεσμάτων Βάσει Βιοδεικτών που Μελετήθηκαν.....	(27)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	(29)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	(39)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ.....	(41)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ.....	(41)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	(43)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ελληνικοί Όροι	Ξενόγλωσσοι Όροι
Συνάφεια	Relevance
Εγκυρότητα	Validity
Περίληψη	Abstract
Εμβρυική Δυσπραγία	Fetal Distress

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

Υ-Υ-Ε: Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια

MENN: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

Hg: Υδράργυρος

Cd: Κάδμιο

Ξενόγλωσσοι όροι

CRH: Corticotropin Releasing Hormone

AVP: Arginine Vasopressin

ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone

NPBI: Nonprotein- Bound Iron

XO: Xanthine Oxidase

NOS: Nitric Oxide Synthases

NOX: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate Oxidase

SOD: Superoxide Dismutase

CAT: Catalase

GPX: Glutathione Peroxidase

MDA: Malondialdehyde

AOPP: Advanced Oxidation Protein Products

7,8-OHdG: 7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine

G-FAP: Glial Fibrillary Acidic Protein

HO-1: Hemoxygenase-1

CRP: C-Reactive Protein

LBP: Lipopolysaccharide-Binding Protein

PDA: Patent ductus arteriosus

RDS: Respiratory Distress Syndrome

8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

HNE-MA: 4-hydroxy-2-nonenal-mercaptopuric acid

8-isoPGF2α: 8-iso prostaglandin F2α

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού.....	(22)
Πίνακας 2. Οι μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης.....	(27)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA.....	(26)
-------------------------------------	------

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το στρες μεμονωμένα ως φαινόμενο φέρει πολλούς ορισμούς. Ένας από τους πλέον χρησιμοποιούμενους, αυτός του Hans Selye, το προσδιορίζει ως μία μη ειδική απόκριση του σώματος στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος. Συνεπώς το στρες δύναται να έχει ωφέλιμα, ανώδυνα, αλλά και επιζήμια αποτελέσματα, αναλόγως της διάρκειας, της βαρύτητας, του τύπου του στρεσογόνου ερεθίσματος και της ικανότητας του εκάστοτε οργανισμού να διαχειριστεί το ερέθισμα αυτό (Babenko, Kovalchuk and Metz, 2015).

Ειδικότερα, το στρες επάγει ένα σύνολο βιοχημικών αντιδράσεων στο σώμα. Έτσι, ανάλογα με την διάρκεια έκθεσης σε αυτό, αλλά και με την βαρύτητά του, μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για ποικίλα προβλήματα υγείας. Ως απόκριση σε κάθε μορφή οξέος στρες, ο παρακοιλιακός πυρήνας του ανθρώπινου υποθαλάμου απελευθερώνει Corticotropin Releasing Hormone (CRH) και αργινίνη- βασσοπρεσίνη (AVP), επάγοντας έτσι την διέγερση του αδένου της υπόφυσης (Benarroch, 2005). Οι προαναφερθείσες ορμόνες συνδέονται με τους υποδοχείς CRHR1 και V1b, αντίστοιχα, οι οποίοι βρίσκονται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (Holsboer, 2000). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση κορτικοτροπίνης (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) και κατ' επέκταση, την αύξηση των επιπέδων της παραγόμενης από τα επινεφρίδια κορτιζόλης στην κυκλοφορία του αίματος (DeKloetetal., 1998).

Υψηλές ποσότητες κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών δύναται να είναι ωφέλιμες ή έστω αβλαβείς όταν αφορούν μία μικρή χρονική περίοδο (Holsboer, 2000). Ωστόσο, χρονίως αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης λόγω διαρκούς ενεργοποίησης του άξονα «Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια» (Y-Y-E) από το επίμονο στρες είναι δυνατό να οδηγήσουν στην εμφάνιση ποικίλων παθολογικών καταστάσεων. Κατά τα λοιπά, οι αρνητικές επιπτώσεις του στρες στον ανθρώπινο οργανισμό δεν περιορίζονται μόνο στις χρόνιες δράσεις της κορτιζόλης, αλλά και στην συμμετοχή ποικίλων ακόμα βιοχημικών ερεθισμάτων, όπως συμβαίνει κατά την επίδραση του οξειδωτικού στρες και την απελευθέρωση των ιδιαίτερα βλαπτικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Babenko, Kovalchuk and Metz, 2015).

Πρώιμα επώδυνα και στρεσογόνα ερεθίσματα στα νεογνά έχουν τεθεί στο στόχαστρο της έρευνας τα τελευταία χρόνια, λόγω της μεγάλης επίπτωσης που αυτά μπορεί να έχουν στην νευρολογική (Lavanga et al., 2020), (Babenko, Kovalchuk and Metz, 2015)– και όχι μόνο – ανάπτυξη τους. Αναφορές μάλιστα για την επίδραση τέτοιων

ερεθισμάτων στη νευροανάπτυξη καταγράφονται ήδη από την δεκαετία του '80 (Lavanga et al., 2020).

Κατά την παραμονή των νεογνών στην ΜΕΝΝ, πραγματοποιείται ένα σύνολο ιατρικών παρεμβάσεων που εγείρουν πληθώρα από συμπεριφορικές, φυσιολογικές και ορμονολογικές αποκρίσεις. Αυτή η συσσώρευση επώδυνων ή/και στρεσογόνων διεργασιών δύναται να οδηγήσει σε αύξηση του στρες στον οργανισμό των νεογνών, το οποίο και ορίζεται ως περιγεννητικό στρες (Lavanga et al., 2020), (Babenko, Kovalchuk and Metz, 2015). Ωστόσο, το περιγεννητικό στρες δεν αφορά ερεθίσματα τα οποία δέχεται ο οργανισμός του νεογνού αμιγώς μετά την γέννηση, αλλά και την συσσώρευση στρεσογόνων ερεθισμάτων στα οποία αυτός έχει εκτεθεί κατά την εμβρυική περίοδο. Άλλωστε, ως περιγεννητική περίοδος κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ορίζεται το διάστημα μετά την ολοκλήρωση της 22^{ης} εβδομάδας της κύησης μέχρι και την 7^η ημέρα μετά την γέννηση (Perrone, Laschi and Buonocore, 2020). Ερεθίσματα που συνδέονται με το περιγεννητικό στρες είναι η αιμορραγία, η υπογλυκαιμία, η εισρόφηση, η υποξία, αλλά και η κάθε βαρύτητας αναπνευστική δυσχέρεια, ο ίκτερος και οι λοιμώξεις (Rabinovitch, 2011), (Rouatbietal., 2019).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει την επίδραση του περιγεννητικού στρες τόσο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου (Lavanga et al., 2020), (Babenko, Kovalchuk and Metz, 2015), όσο και άλλων οργάνων και οργανικών συστημάτων (Lavanga et al., 2020). Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια, αποτελέσματα μελετών συνδέουν το περιγεννητικό στρες με επιγενετικές τροποποιήσεις που είναι ικανές να επηρεάσουν το άτομο σε διάφορα στάδια της νεογνικής, παιδικής, εφηβικής, αλλά και ενήλικης ζωής του, προδιαθέτοντας ακόμα και σε εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων (Babenko, Kovalchuk and Metz, 2015). Τέλος, στην βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές που τείνουν να συνδέσουν το περιγεννητικό στρες και με την εμφάνιση του συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου νεογνών και βρεφών (Lipsitt, Sturner and Burke, 1979).

Όπως προαναφέρθηκε, οι επιδράσεις του stress στα νεογνά ενδέχεται να επιφέρουν, μεταξύ άλλων, και συγκεκριμένες επιγενετικές τροποποιήσεις. Οι τροποποιήσεις αυτές συχνά αφορούν μεταβολές στο επίπεδο των μηχανισμών διαχείρισης του stress από τον οργανισμό (Meaney, 2010). Μάλιστα, η πλέον καλά μελετημένη τέτοια τροποποίηση αφορά το γονίδιο NR3C1. Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid receptor) (Conradtetal., 2013). Οι επιγενετικές τροποποιήσεις του γονιδίου NR3C1 αφορούν την μεθυλίωση αυτού και τα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αύξηση της

μεθυλίωσης του γονιδίου επιδρά κατά κύριο λόγο στην περιοχή του υποκινητή καθορίζοντας έτσι την απόκριση του οργανισμού στο στρες. Ειδικότερα, υπό την επίδραση δυσμενών ερεθισμάτων όπως η μητρική κατάθλιψη, η μεθυλίωση του υποκινητή αυξάνεται, αντιθέτως υπό την επίδραση ευμενών ερεθισμάτων, όπως ο μητρικός θηλασμός, η μεθυλίωση περιορίζεται. Συνέπεια αυτού είναι οι μεταβολές στην μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου να οδηγούν σε μεταβολές στην ισορροπία του μηχανισμού παραγωγής και δράσης της κορτιζόλης. Έτσι, σε περιπτώσεις αυξημένης μεθυλίωσης διαταράσσεται ο άξονας Υ-Υ-Ε, ενώ σε περιπτώσεις μειωμένης μεθυλίωσης διατηρείται μία σχετική ισορροπία αυτού, επιτρέποντας την καλύτερη ανταπόκριση του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Κατά συνέπεια, ένα αρχικό δυσμενές και στρεσογόνο ερέθισμα δύναται να επιφέρει μία επιγενετική τροποποίηση, όπως αυτή της αύξησης της μεθυλίωσης του γονιδίου NR3C1, η οποία με την σειρά της θα διαταράξει τον άξονα Υ-Υ-Ε και θα οδηγήσει σε περιορισμό της ικανότητας του εν λόγω οργανισμού αναφορικά με την διαχείριση του στρες. Έτσι, ένα αρχικό στρεσογόνο ερέθισμα συνεπάγεται την διαταραχή της ανταπόκρισης του οργανισμού στο στρες και την επέλευση δυσμενών συνεπειών κατά την επίδραση μελλοντικών στρεσογόνων ερεθισμάτων (Conradtetal., 2013), (Lesteretal. 2018).

Όπως καταδεικνύεται από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, το περιγεννητικό στρες αφορά μία ευρεία περίοδο που εκτείνεται από πριν και ολοκληρώνεται μετά την γέννηση. Για τον λόγο αυτό, τόσο τα αίτιά του, όσο και οι επιπτώσεις του στον αναπτυσσόμενο οργανισμό του νεογνού ποικίλουν. Συνεπώς, αν και ο ακριβής επιπολασμός του δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί, είναι αρκετά ξεκάθαρο το ότι η επίπτωση του είναι ιδιαίτερα υψηλή σε παγκόσμιο επίπεδο και η οικονομική επιβάρυνση τόσο για την αναγνώριση, όσο και για την διαχείριση των αιτίων και των επιπλοκών αυτού είναι ιδιαίτερα σημαντική.

Καθίσταται απόλυτα σαφής λοιπόν η αναγκαιότητα της έγκαιρης και έγκυρης διάγνωσης του περιγεννητικού στρες προκειμένου να αποφευχθούν οι άμεσες και απώτερες επιπλοκές του στην υγεία των νεογνών. Συνεπώς, είναι υψίστης σημασίας η θέσπιση εργαλείων με διαγνωστική και προγνωστική αξία για την ανάδειξη του περιγεννητικού στρες των νεογνών. Τα πλέον σύγχρονα και αποτελεσματικά εργαλεία για αυτό τον σκοπό είναι οι βιοδείκτες. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο όρος βιοδείκτης περιλαμβάνει σχεδόν κάθε μέτρηση που αντικατοπτρίζει μια αλληλεπίδραση μεταξύ ενός βιολογικού συστήματος και ενός πιθανού κινδύνου, ο οποίος μπορεί να είναι χημικός, φυσικός ή βιολογικός. Μάλιστα, η μετρούμενη

απόκριση μπορεί να είναι μία λειτουργική, φυσιολογική, βιοχημική ή μοριακή αλληλεπίδραση (Strimbu and Tavel, 2010).

Η χρήση των βιοδεικτών, και ειδικότερα εκείνων που μετρούνται εργαστηριακά στην κλινική έρευνα αποτελεί το πλέον καινοτόμο ερευνητικό πεδίο, συνεπώς η βέλτιστη προσέγγιση σε αυτήν την πρακτική εξακολουθεί να αναπτύσσεται. Τα βασικά ζητήματα που πρέπει να εξεταστούν για την θέσπιση μίας μέτρησης ως βιοδείκτη είναι ο προσδιορισμός της σχέσης ανάμεσα σε αυτόν και στα αντίστοιχα κλινικά σημεία, δηλαδή η συνάφεια αυτού (relevance), αλλά και η εγκυρότητά (validity) του (Strimbu and Tavel, 2010).

Μέσω της ανασκόπησης της παγκόσμιας βιβλιογραφίας προκύπτει ότι έχουν γίνει πολυάριθμες προσπάθειες ανάδειξης βιοδεικτών που αφορούν την αναγνώριση του περιγεννητικού στρες, και ιδιαίτερα του οξειδωτικού στρες, το οποίο προκύπτει από ερεθίσματα ασφυξίας, υποξίας, υπεροξίας, ισχαιμίας και επαναιμάτωσης. Το οξειδωτικό αυτό στρες έχει συσχετιστεί βιβλιογραφικά με ποικίλα προβλήματα των νεογνών όπως η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, η υποξία των πρόωρων νεογνών, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η ισχαιμική νεφρική βλάβη, ο ανοικτός αρτηριακός πόρος, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία και η περικοιλιακή λευκομαλακία, ενώ συνδέεται και με την περιγεννητική ασφυξία και την υποξική- ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (Perrone, Laschi and Buonocore, 2020).

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες ως βιοδείκτες για το οξειδωτικό στρες των νεογνών έχουν στοχοποιηθεί ο μη πρωτεϊνικά συνδεδεμένος σίδηρος (NPBI), (Perrone, LaschiandBuonocore, 2020), (Perrone, BracciandBuonocore, 2007), (Perrone, LaschiandBuonocore, 2019), αλλά και ένζυμα που σχετίζονται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, όπως η οξειδάση της ξανθίνης (xanthineoxidase, XO), η συνθετάση του μη συζευγμένου νιτρικού οξειδίου (uncoupled nitric oxide synthases, NOS) και η οξειδάση του φωσφορικού δινουκλεοτιδίου της νικοτιναμιδικής αδενίνης (nicotinamideadenine dinucleotidephosphateoxidase, NOX). Επιπλέον, στο φάσμα των βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες έχουν προστεθεί και ποικίλα αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD), η καταλάση (catalase, CAT) και η περοξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase, GPX).

Ακόμα, έχουν στοχευθεί ως αξιόπιστοι βιοδείκτες και μόρια που συνδέονται με την υπεροξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, όπως οι ισοπροστάνες και οι νευροπροστάνες, αλλά και η ιδιαίτερα κυτταροτοξική μαλονδιαλδεΐδη (malondialdehyde, MDA). Ο πλέον καλά μελετημένος βιοδείκτης για την οξειδωτική βλάβη των πρωτεϊνών είναι η αξιολόγηση των επιπέδων των καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών, ενώ, σημαντικός δείκτης θεωρείται και η μέτρηση των επιπέδων των τελικών προϊόντων προηγμένης οξείδωσης (advanced oxidation protein products, AOPP). Επιπρόσθετοι βιοδείκτες θεωρούνται ο ρυθμός μετατροπής της γλουταθειόνης στην οξειδωμένη μορφή της, η ολική οξειδωτική χωρητικότητα και η βισφατίνη (Perrone, Laschi and Buonocore, 2020), (Perrone, Laschi and Buonocore, 2019).

Επίσης, μέσω πιο σύγχρονων τεχνικών προσδιορισμού, ως βιοδείκτες έχουν αναδειχθεί η 7,8- υδρόξυ- 2'- δεοξυγουανωσίνη (7,8-OHdg) και ποικίλα microRNAs (Perrone, Laschi and Buonocore, 2019). Τέλος, άλλα μόρια που έχουν συνδεθεί με το οξειδωτικό στρες είναι τα S100B, η αδρενομεδουλλίνη, η νευροειδική ενολάση, η ινώδης οξική πρωτεΐνη της γλοίας (glial fibrillary acidic protein, G-FAP) και η αιμοξυγενάση- 1 (hemoxygenase-1, HO-1) (Serpero et al., 2013).

Πέραν των βιοδεικτών για το οξειδωτικό στρες, στην βιβλιογραφία υπάρχει και ένα σύνολο πολλά υποσχόμενων προγνωστικών και διαγνωστικών βιοδεικτών εξειδικευμένων στο στρες το προκαλούμενο από λοίμωξη ή/και σήψη. Τέτοιοι βιοδείκτες είναι κοινοί βιοδείκτες για την σήψη όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP) και η προκαλσιτονίνη. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν ως υποψήφιους βιοδείκτες συνδεδεμένους με το στρες το οφειλόμενο σε λοίμωξη και ένα σύνολο πρωτεϊνών οξείας φάσης και άλλων πρωτεϊνικών μορίων. Αναλυτικότερα, τέτοιες πρωτεΐνες είναι το αμυλοειδές Α του ορού, η πρωτεΐνη δέσμησης λιποπολυσακχαριδίων (Lipopolysaccharide-binding protein, LPB), διάφορες κυτταροκίνες και χημειοκίνες, αλλά και αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας (Hendricks-Munoz, Xu and Mally, 2014).

Συμπερασματικά, βάσει των όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, το περιγεννητικό στρες δύναται να οφείλεται σε ποικιλία στρεσογόνων ερεθισμάτων και να συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των νεογνών. Η ανάδειξη εύκολα προσδιοριζόμενων, αλλά και δομικά και κίρκαδιανά σταθερών μορίων ως βιοδεικτών είναι καθοριστική για την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση του περιγεννητικού στρες των νεογνών, και κατ' επέκταση, για την πρόληψη των δυσμενών συνεπειών του για την υγεία αυτών. Συνεπώς, η παρούσα έρευνα αποσκοπεί στην συστηματική

βιβλιογραφική ανασκόπηση της μέχρι σήμερα γνώσης σε σχέση με τους βιοδείκτες που έχουν συνδεθεί, και πιθανώς δύνανται να ενταχθούν στην κλινική πράξη, όχι αναφορικά με το στρες των νεογνών στο σύνολο του, αλλά ειδικότερα με το περιγεννητικό στρες, δηλαδή το στρες το οφειλόμενο σε αίτια που λαμβάνουν χώρα κατά την περιγεννητική περίοδο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Σκοπός και Ερευνητικές Υποθέσεις

Κύριος Σκοπός: Η παρούσα έρευνα αφορά σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφορικά με διαγνωστικούς και προγνωστικούς βιοδείκτες που έχουν συνδεθεί με το περιγεννητικό στρες των νεογνών, βάσει των μελετών, που έχουν δημοσιευθεί από τον Ιανουάριο του 2010 έως και τον Ιανουάριο του 2022. Μέσω της διαδικασίας αυτής θα γίνει προσπάθεια ανάδειξης των πλέον καλά μελετημένων και αξιόπιστων βιοδεικτών οι οποίοι θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη αναφορικά με το περιγεννητικό νεογνικό στρες.

Δευτερογενής Σκοπός: Η μελέτη και ο προσδιορισμός πιθανών συγχυτικών παραγόντων που δύνανται να επηρεάσουν την αξιοπιστία των υπό μελέτη βιοδεικτών.

Ερευνητικές Υποθέσεις: Θεωρείται ότι υπάρχουν συγκεκριμένοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες οι οποίοι μπορούν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη για προσδιορισμό των διάφορων μορφών νεογνικού περιγεννητικού στρες.

2.2 Μεθοδολογία

Η συστηματική ανασκόπηση έλαβε χώρα κατά το διάστημα Μάιος 2022 έως και Μάιος 2023. Στην ανασκόπηση αυτή πραγματοποιήθηκε συλλογή και αξιολόγηση μελετών παρατήρησης και ασθενών-μαρτύρων αναφορικά με τους διαγνωστικούς και προγνωστικούς βιοδείκτες του περιγεννητικού στρες των νεογνών. Οι μελέτες που εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι πρωτότυπες, γραμμένες στην αγγλική γλώσσα και έχουν δημοσιευτεί στο χρονικό διάστημα που ορίζεται από τον Ιανουάριο του 2010 έως και τον Ιανουάριο του 2022. Ο πληθυσμός των μελετών αυτών είναι νεογνά με περιγεννητικό στρες που προκαλείται από κάποιον από τους βιβλιογραφικά σημαντικότερους παράγοντες περιγεννητικού στρες. Επιπροσθέτως, οι μελέτες δύνανται να αφορούν οποιαδήποτε κατηγορία νεογνών (πρώωρα, τελειόμηνα, υπερώριμα), αρκεί να έχουν πραγματοποιηθεί το αργότερο μέχρι και την 7^η ημέρα της ζωής αυτών, δηλαδή μέχρι το απώτατο όριο της περιγεννητικής περιόδου. Ο τοκετός μπορεί να έχει πραγματοποιηθεί τόσο με καισαρική τομή, όσο και φυσιολογικά. Τέλος, στον πληθυσμό της μελέτης συμπεριλήφθηκαν και έμβρυα με ενδείξεις στρες και ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 22 εβδομάδων, προκειμένου να πραγματοποιηθεί μία ολιστική προσέγγιση της περιγεννητικής περιόδου κατά ΠΟΥ.

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Συγκεντρωτικά, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

	Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
Πληθυσμός	Έμβρυα με ηλικία κύησης >22 εβδομάδων που δέχτηκαν περιγεννητικά στρεσογόνα ερεθίσματα Νεογνά (πρόωρα, τελειόμηνα ή υπερώριμα), ανεξαρτήτως είδους τοκετού (φυσιολογικός τοκετός, καισαρική τομή) με ηλικία ≤7 ημερών που δέχτηκαν περιγεννητικά στρεσογόνα ερεθίσματα	Έμβρυα με ηλικία κύησης ≤22 εβδομάδων ή/και Νεογνά >7 ημερών ή/και έμβρυα και νεογνά χωρίς περιγεννητικό στρες
Παρέμβαση	Καταμέτρηση επιπέδων μορίων που μπορεί να πληρούν τα χαρακτηριστικά βιοδείκτη του ορισμού του ΠΟΥ κατά την επίδραση περιγεννητικών στρεσογόνων ερεθισμάτων	Καταμέτρηση επιπέδων μορίων υπό την επίδραση παραγόντων που δεν θεωρούνται στρεσογόνα ερεθίσματα ή που δεν επιδρούν στον οργανισμό κατά την περιγεννητική περίοδο
Έκβαση	Μεταβολές των επιπέδων των μετρούμενων μορίων με τρόπο που προσομοιάζει σε έγκυρους και συναφείς βιοδείκτες	Μεταβολές των μετρούμενων επιπέδων των μορίων με τρόπο που δεν προσομοιάζει σε έγκυρους και συναφείς βιοδείκτες ή/και μη μεταβολές των επιπέδων των μορίων
Τύπος Μελέτης	Μελέτες Παρατήρησης Μελέτες Ασθενών- Μαρτύρων	Άλλοι Τύποι Μελετών
Άλλα Κριτήρια	Μελέτες πρωτότυπες Μελέτες γραμμένες στην αγγλική γλώσσα Μελέτες δημοσιευμένες κατά το χρονικό διάστημα που ορίζεται από τον Ιανουάριο του 2010 έως και τον Ιανουάριο του 2022	Μη πρωτότυπες μελέτες Μελέτες γραμμένες σε γλώσσες διαφορετικές της αγγλικής Μελέτες δημοσιευμένες πριν τον Ιανουάριο του 2010 και μετά τον Ιανουάριο του 2022

Πίνακας 1. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Η διαδικασία της αναζήτησης των μελετών πραγματοποιήθηκε από δύο ερευνητές, οι οποίοι έκαναν και την τελική επιλογή των μελετών που είναι σχετικές με προγνωστικούς και διαγνωστικούς βιοδείκτες για το περιγεννητικό στρες. Η επιλογή έγινε μετά από ανεξάρτητη αναζήτηση στο διαδίκτυο, από τους 2 ερευνητές (τυφλή διαδικασία επιλογής) και έλαβε χώρα σε 2 στάδια βάσει των προαναφερόμενων κριτηρίων.

Αρχικά, ο έλεγχος έγινε βάσει των αποτελεσμάτων του τίτλου και της περίληψης (Abstract), ενώ στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος μέσω της ανάγνωσης των

μελετών που επιλέχθηκαν κατά το πρώτο στάδιο ελέγχου. Σε περίπτωση τυχόν διαφωνίας μεταξύ των ερευνητών ως προς την επιλογή των μελετών, αυτή λύθηκε με συζήτηση προκειμένου να ληφθεί κοινή απόφαση σχετικά με τις μελέτες που τελικά θα συμπεριλαμβάνονταν στην συστηματική ανασκόπηση. Έπειτα, ακολούθησε ποιοτικός έλεγχος των μελετών μέσω των εργαλείων αξιολόγησης του Joanna Briggs Institute, προκειμένου να αποσαφηνιστεί ποιες από τις τελικώς επιλεγμένες μελέτες θα έπρεπε να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση.

Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε καταγραφή δεδομένων που αφορούν γενικές πληροφορίες, όπως το όνομα του πρώτου συγγραφέα, αλλά και η χώρα στην οποία διεξήχθη η μελέτη καθώς και το έτος δημοσίευσής της. Επιπροσθέτως, αξίζει να επισημανθεί ότι η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως οι PubMed, Scopus, Google Scholar, UpToDate, Proquest, Clinical Trials.gov, Embase, Dissertation Abstracts και The Cochrane Collaboration. Στον τίτλο ή/και στο abstract των μελετών αναζητήθηκαν οι κάτωθι λέξεις/ φράσεις κλειδιά: «Prognostic AND Diagnostic AND Biomarkers AND Perinatal OR Neonatal AND Stress OR Asphyxia OR Jaundice OR Sepsis». Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των τελικώς επιλεγόμενων μελετών, ωστόσο καμία εξ αυτών δεν πληρούσε τα κριτήρια της εν λόγω ανασκόπησης.

Τέλος, λόγω της ποιοτικής μορφής της συστηματικής αυτής ανασκόπησης ως προς τα εισαγόμενα σε αυτήν δεδομένα, αλλά και εξαιτίας του ιδιαίτερου σχεδιασμού της και της σωρευτικής παρουσίας των αποτελεσμάτων της, δεν καθίσταται δυνατή η μετά-ανάλυση και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Ο Σχεδιασμός της Μελέτης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια PRISMA (Moher, 2019). Από τις πλατφόρμες που αναφέρθηκαν παραπάνω έγινε η αναζήτηση των λέξεων-κλειδιών και προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα βάσει των κριτηρίων PRISMA:

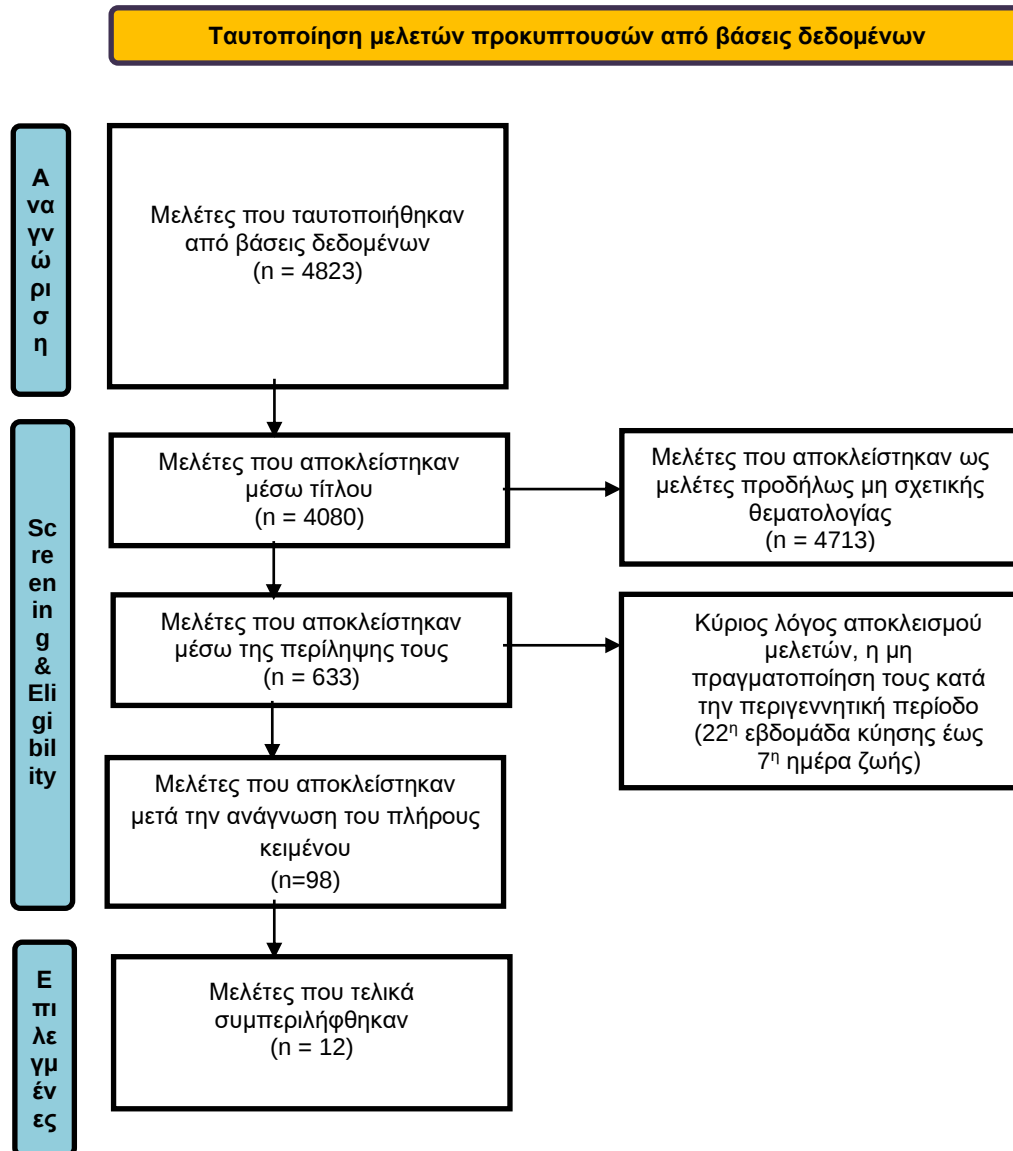
Αναγνώριση (Identification): Από την αναζήτηση που έγινε στις πλατφόρμες προέκυψαν 4823 αποτελέσματα, τα οποία κατόπιν της διαδικασίας του screening(διάβασμα περιλήψεων, παράλειψη άσχετης θεματολογίας) μειώθηκαν κατά πολύ.

Screening: Αυτό το στάδιο έλαβε χώρα σε δύο επί μέρους υπό-στάδια. Κατά το πρώτο υπό-στάδιο παραλήφθηκαν οι πηγές άσχετης θεματολογίας και διατηρήθηκαν μόνο όσες αναφέρονταν σε βιοδείκτες για την μελέτη του περιγεννητικού στρες, βάσει τίτλου. Μετά από αυτό το στάδιο έμειναν για αξιολόγηση 743 έρευνες. Κατά το δεύτερο υπό-στάδιο πραγματοποιήθηκε η περαιτέρω μελέτη των προαναφερόμενων 743 ερευνών, αυτή την φορά μέσω της περίληψης αυτών, και έτσι διατηρήθηκαν για την τελική αξιολόγηση αποκλειστικά οι έρευνες που αφορούσαν περιπτώσεις μελέτης βιοδεικτών νεογνικού στρες, οι οποίες είχαν πραγματοποιηθεί κατά την περιγεννητική περίοδο, σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Κατόπιν τούτου, και με την ολοκλήρωση του σταδίου του screening, για την τελική αξιολόγηση παρέμειναν 110 έρευνες που από την περίληψη αφορούσαν το θέμα της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης.

Eligibility: Στο συγκεκριμένο στάδιο έγινε η τελική ανασκόπηση και επιλογή των ερευνών που ήταν απολύτως συμβατές με τον σκοπό που οριοθετήθηκε για τις ανάγκες της εν λόγω συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Αναλυτικότερα, πραγματοποιήθηκε ενδελεχής μελέτη του πλήρους κειμένου των 110 ερευνών, και σαν τελική επιλογή προέκυψαν 12 έρευνες.

Τελική επιλογή: Για τις ανάγκες της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης προέκυψαν 12 μελέτες. Ο αποκλεισμός των υπόλοιπων 96 ερευνών αφορούσε κατά κύριο λόγο την διενέργεια των μετρήσεων πέραν του χρονικού ορίου της περιγεννητικής περιόδου κατά ΠΟΥ.

Ακολούθως παρατίθεται ένα διάγραμμα ροής κατά PRISMA, το οποίο απεικονίζει όλα τα προαναφερόμενα στάδια. (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA

3.2 Ταξινόμηση Αποτελεσμάτων Βάσει των Δημογραφικών Στοιχείων

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι 12 μελέτες που επιλέχθηκαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Στον πίνακα αυτό διακρίνονται οι βασικές πληροφορίες που αποσπάστηκαν από κάθε μελέτη προκειμένου να μπορούν αυτές στην συνέχεια να ομαδοποιηθούν και να ταξινομηθούν βάσει ορισμένων κριτηρίων. Έτσι, από τις 12 μελέτες που τελικά επιλέχθηκαν, οι 3 πραγματοποιήθηκαν στην Ιταλία, οι 2 στις Η.Π.Α., ενώ από 1 μελέτη πραγματοποιήθηκε στις Ινδία, Ινδονησία, Ισπανία, Κίνα, Ολλανδία, Σαουδική Αραβία, και Σουηδία. Τέλος, από 1 μελέτη πραγματοποιήθηκε

για κάθε ένα από τα έτη 2010, 2012, και 2017, από 2 μελέτες πραγματοποιήθηκαν για κάθε ένα από τα έτη, 2016, 2020 και 2021 και από 3 μελέτες για το 2015.

3.3 Ταξινόμηση Αποτελεσμάτων Βάσει των Αιτίων του Stress

Αναφορικά με τις αιτίες του στρες, όπως προκύπτει από τον πίνακα 2, οι πλέον μελετημένες αφορούν την επίδραση στον αναπτυσσόμενο οργανισμό ποικίλων αντιοξειδωτικών, αλλά και βλαπτικών ουσιών (λ.χ. τριαλομεθώνια, κάδμιο, υδράργυρος). Επιπλέον μεταξύ των μελετημένων αιτιών περιγεννητικού στρες υπάγονται και παθολογικές καταστάσεις. Οι καταστάσεις αυτές δύνανται να αφορούν τόσο την μητέρα, όπως στην περίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) της κύησης, όσο και τον πλακούντα, αλλά και την κύηση αυτή κάθε αυτήν, όπως συμβαίνει στις πολύδυμες κυήσεις. Τέλος, η μελέτη των βιοδεικτών του περιγεννητικού στρες έχει πραγματοποιηθεί και υπό την επίδραση ενός συνόλου στρεσογόνων ερεθισμάτων που αφορούν παθολογικές καταστάσεις του νεογνού όπως ο ανοικτός αρτηριακός πόρος (PDA), το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (RDS), το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό και η σήψη.

3.4 Ταξινόμηση Αποτελεσμάτων Βάσει των Βιοδεικτών που Μελετήθηκαν

Όσον αφορά τους υπό μελέτη βιοδείκτες, όπως προκύπτει και από τον πίνακα 2, κάποιοι από αυτούς είναι κοινοί μεταξύ των διάφορων μελετών. Έτσι, οι περισσότεροι μελετημένοι βιοδείκτες του περιγεννητικού στρες φαίνεται πως είναι η μαλονδιαλδεΰδη (MDA), η 8-OHdG, οι ισοπροστάνες και ο μη πρωτεϊνικός συνδεδεμένος σίδηρος (NPBI). Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές επί των επιμέρους μελετών και για ποικίλους άλλους βιοδείκτες όπως το μόριο S100B, η υποξανθίνη, οι νευροπροστάνες, το HNE-MA, η 8-isoPGF2a, τα AOPP, η δυσμουτάση υπεροξειδίου και η καταλάση. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην CRP, καθώς αυτή θεωρείται πρότυπος βιοδείκτης για την ανάδειξη της περιγεννητικής νεογνικής σήψης.

Ερευνητές	Χώρα Μελέτης	Χρονολογία Δημοσίευσης	Δείγμα	Πρόοδος Έκθεσης στο Ερέθισμα	Αιτία Στρες	Βιοδείκτης
Kaandorp et al.	Ολλανδία	2010	220 έγκυες	Εμβρυϊκή	Αντιοξειδωτικά (Αλοπουρινόλη)	S100B, Υποξανθίνη, NPBI, Ισοπροστάνες, Νευροπροστάνες

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Liu et al.	Κίνα	2020	1748 έγκυες	Εμβρυϊκή	Τριαλομεθώνια και Διχλωροξικά Οξέα	8-OHdG, HNE-MA, 8-isoPGF2a
Ernawati et al.	Ινδονησία	2021	16 ζεύγη μητέρων και νεογνών	Εμβρυϊκή	Υδράργυρος	8-OHdG
Al Saleh et al.	Σαουδική Αραβία	2015	250 έγκυες	Εμβρυϊκή	Κάδμιο και Σελήνιο	MDA
Arribas et al.	Ισπανία	2016	72 έγκυες	Εμβρυϊκή	ΣΔ κύησης	MDA
Marseglia et al.	Ιταλία	2021	36 πρόωρα νεογνά	Νεογνική	Αντιοξειδωτικά (Μελατονίνη)	NPBI, F2-Ισοπροστάνες
Perrone et al.	Ιταλία	2016	120 πρόωρα νεογνά	Νεογνική	Πλακουντιακές βλάβες	NPBI, Ισοπροστάνες, AOPP
Minghetti et al.	Ιταλία	2012	80 ζεύγη διδύμων	Εμβρυϊκή	Δίδυμος Κύηση	15-F2T-Ισοπροστάνες
Inayat et al.	Η.Π.Α.	2015	53 πρόωρα και 30 τελειόμηνα νεογνά	Νεογνική	PDA	Ισοπροστάνες, Δισμουτάση Υπεροξειδίου, Καταλάση
Moore et al.	Η.Π.Α.	2015	31 πρόωρα νεογνά (28 με RDS εντός των 7 πρώτων ημερών της ζωής)	Νεογνική	RDS	8-OHdG
Bandyopadhyay et al.	Ινδία	2017	109 νεογνά (59 με κεχρωσμένο αμνιακό υγρό και 50 με ελεύθερο ιστορικό)	Νεογνική	Κεχροσμένο εκ Μηκωνίου Αμνιακό Υγρό	8-OHdG, MDA
Gyllensvard et al.	Σουηδία	2020	7618 και 5005 νεογνά καταμετρημένα σε 2 διαφορετικές χρονικές περιόδους αντίστοιχα	Νεογνική	Νεογνική Σήψη	CRP

Πίνακας 1. Οι μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ελευθέρων αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Μάλιστα, ισχυρό οξειδωτικό στρες δύναται να επιφέρει κυτταρική βλάβη και ιστική καταστροφή (Preiser, 2012). Οι συνέπειες του οξειδωτικού στρες στον αναπτυσσόμενο οργανισμό των εμβρύων και νεογνών κατά την περιγεννητική περίοδο δύναται να είναι ιδιαίτερα δυσμενείς. Άλλωστε, μελέτες καταδεικνύουν την σύνδεση του οξειδωτικού στρες με παροδικές, αλλά και μόνιμες βλάβες, ιδίως στον εγκέφαλο. Κατά την περιγεννητική περίοδο, φαινόμενα ασφυξίας εκφραζόμενα κυρίως μέσω γεγονότων ισχαιμίας και υποξίας οδηγούν σε σοβαρές παθολογικές καταστάσεις. Το πλέον καλά μελετημένο τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η ισχαιμική υποξική εγκεφαλοπάθεια, όπου οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οδηγούν σε σημαντική εγκεφαλική βλάβη, η οποία συνδέεται με ποικίλα κινητικά, νευροαναπτυξιακά και νευροαισθητηριακά ελλείμματα (Torres-Cuevas et al., 2017), (Solevåg, Schmölder and Cheung, 2019), (Fellman & Raivio, 1997).

Γίνεται λοιπόν αντιληπτή η σπουδαιότητα της ανεύρεσης ενός συνόλου βιοδεικτών οι οποίοι θα έχουν την δυνατότητα να αναδείξουν την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες κατά την περιγεννητική περίοδο έγκαιρα και έγκυρα. Με τον τρόπο αυτό θα δινόταν η δυνατότητα πρώιμων και αποτελεσματικών παρεμβάσεων που θα περιορίζαν τις δυσμενείς επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες στον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό και νεογνικό οργανισμό.

Σε αυτήν λοιπόν την κατεύθυνση, οι Kaandorp et al. (2010) επιχειρώντας να αποδείξουν την ευεργετική επίδραση που δύναται να έχει η χορήγηση αλλοπουρινόλης (alloripinol) στην πρόληψη της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας, αξιοποίησαν ένα σύνολο υποψήφιων βιοδεικτών περιγεννητικού στρες. Αναλυτικότερα, η αλλοπουρινόλη ανήκει στους αναστολείς του συστήματος ξανθίνης-οξειδάσης, και θεωρείται ένας ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας που επάγει τον περιορισμό του οξειδωτικού στρες στο αγγειακό σύστημα (George et al., 2006). Έτσι, δύναται να ελέγξει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, καθιστώντας την χορήγησή της ένα αποτελεσματικό μέτρο στην καταπολέμηση των καταστροφικών συνεπειών του οξειδωτικού στρες.

Η ερευνητική υπόθεση των Kaandorp et al. (2010) ήταν ότι η χορήγηση της αλλοπουρινόλης σε έγκυες που κυοφορούν έμβρυα με ενδείξεις υποξίας θα έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την μετέπειτα επιβίωση και έκβαση της υγείας του

εμβρύου. Την αξιολόγηση αυτή θα επιχειρούσαν μέσω ενός συνόλου βιοδεικτών που έχουν βιβλιογραφικά συνδεθεί με την ανάδειξη της εγκεφαλικής βλάβης λόγω της επίδρασης του οξειδωτικού στρες. Η ολλανδική αυτή μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 220 έγκυες γυναίκες που βρίσκονταν στην 36^η εβδομάδα κύησης και άνω. Όλες οι συμμετέχουσες είχαν ιστορικό κύησης που ανέφερε εμβρυική δυσπραγία (fetal distress), η οποία εκφραζόταν είτε ως εμβρυική αρρυθμία είτε ως υποξία.

Ανεξαρτήτως των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης αναφορικά με την χορήγηση της αλλοπουρινόλης για τον περιορισμό του περιγεννητικού οξειδωτικού στρες, αξίζει να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι οι ερευνητές επισημαίνουν ότι ο πιο αξιόπιστος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της έκτασης οποιασδήποτε εγκεφαλικής βλάβης είναι η πρωτεΐνη S100B, ενώ για την αξιολόγηση της βαρύτητας του οξειδωτικού στρες χρήσιμοι βιοδείκτες είναι η υποξανθίνη, ο μη-πρωτεϊνικά δεσμευμένος σίδηρος, οι ισοπροστάνες και οι νευροπροστάνες. Μάλιστα, οι βιοδείκτες αυτοί μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν σε δείγμα αίματος ληφθέν από τον ομφάλιο λώρο (Kaandorp et al., 2010).

Μια ακόμα έρευνα που εξετάζει την σύνδεση του περιγεννητικού στρες κατά την εμβρυική περίοδο με τους διάφορους βιοδείκτες του οξειδωτικού stress πραγματοποιήθηκε στην Κίνα μεταξύ του 2015 και 2017 από τους Liu et al. (2020). Ο σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας ήταν η συσχέτιση ποικίλων ενώσεων που έχουν χαρακτηριστεί ως βιοδείκτες περιγεννητικού στρες με την περιεκτικότητα τριαλομεθανίων στο αίμα και διχλωροξικών οξέων (haloacetic acids) στα ούρα εγκύων γυναικών. Τα τριαλομεθάνια και τα διχλωροξικά οξέα είναι τοξικά υποπροϊόντα της χλωρίωσης του νερού και μπορούν να εισέλθουν στον ανθρώπινο οργανισμό κατόπιν οποιασδήποτε επαφής με το νερό στο οποίο οι παραπάνω ενώσεις βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες.

Οι Liu et al. (2020) προσπάθησαν να συνδέσουν τις πιθανά υψηλές συγκεντρώσεις τριαλομεθανίων και διχλωροξικών οξέων σε έγκυες γυναίκες ως ένα στρεσογόνο ερέθισμα της περιγεννητικής περιόδου, με βιοδείκτες οξειδωτικού stress που θα μπορούσαν να καταδείξουν την αρνητική επίδραση του ερεθίσματος στον αναπτυσσόμενο εμβρυικό οργανισμό (Liu et al., 2020). Άλλωστε, τόσο τα τριαλομεθάνια, όσο και τα διχλωροξικά οξέα είναι καλά μελετημένες χημικές ενώσεις που έχουν συνδεθεί και από παλαιότερες έρευνες με διαταραχές της ανάπτυξης του εμβρύου. Μάλιστα και άλλες μελέτες είχαν διαπιστώσει την αύξηση των επιπέδων ορισμένων υπό μελέτη βιοδεικτών που συνδέονται με οξειδωτικό στρες κατά την αύξηση των κυκλοφορούντων στον οργανισμό επιπέδων τριαλομεθανίων και

διχλωροξικών, τόσο σε άλλα είδη (Hassoun et al., 2014) όσο και σε άλλες ηλικίες και αναπτυξιακά στάδια του ανθρώπου (Morissette et al. 2016). Δεν είχε γίνει όμως άμεση σύνδεση της επίδρασης των δύο τοξικών ενώσεων στην ανάπτυξη των ανθρώπινων εμβρύων μέχρι την ερευνητική προσπάθεια των Liu et al (2020). Οι τελευταίοι επέλεξαν να συνδέσουν την συγκέντρωση τριαλομεθανίων στο αίμα και την συγκέντρωση διχλωροξικών οξέων στα ούρα των εγκύων γυναικών με την παρουσία των βιοδεικτών οξειδωτικού stress στα ούρα των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα. Αναλυτικότερα, στην συγκεκριμένη μελέτη οι ερευνητές αξιολόγησαν την χρήση των 8-υδρόξυ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG), 4-υδρόξυ-2-ενάλη-μερκάπτουρικό οξύ (HNE-MA) και 8-ισο-προσταγλαδίνες F2a (8-isoPGF2a) ως κατάλληλων βιοδεικτών περιγεννητικού στρες κατά την εμβρυική περίοδο.

Από τα αποτελέσματα προέκυψε θετική συσχέτιση του στρεσογόνου ερεθίσματος του επαγόμενου από τις υψηλές συγκεντρώσεις των τριαλομεθανίων που είναι συνδεδεμένα με άτομα βρωμίου (π.χ. βρωμο-διχλωρο-μεθάνιο, δι-βρωμο-χλωρο-μεθάνιο και βρωμοφόρμιο) με τις συγκεντρώσεις του 4-υδρόξυ-2-ενάλη-μερκάπτουρικό οξέος (HNE-MA). Επιπρόσθετα, βρέθηκε και θετική συσχέτιση των παραπάνω τριαλομεθανίων του βρωμίου και του χλωροφορμίου με την 8-υδρόξυ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG). Όσον αφορά τα διχλωροξικά οξέα βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης τους στα ούρα με την συγκέντρωση που έχουν στο ίδιο βιολογικό υλικό η 8-υδρόξυ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG), το 4-υδρόξυ-2-ενάλη-μερκάπτουρικό οξύ (HNE-MA) και οι 8-ισο-προσταγλαδίνες F2a (8-isoPGF2a).

Όλες οι παραπάνω θετικές συσχετίσεις που προέκυψαν αριθμητικά σε επιβεβαιώθηκαν και στατιστικά με διαγράμματα γραμμικής παλινδρόμησης (Liu et al., 2020). Μάλιστα, η 8-υδρόξυ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG) έχει συνδεθεί σε άλλη έρευνα και με το περιγεννητικό στρες που επάγεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις υδραργύρου στον οργανισμό νεογνών (Hg), καθώς η 8-υδρόξυ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG) δύναται να σχηματιστεί κατόπιν αντίδρασης του Hg με το DNA του ανθρώπου, κάτι που επιβεβαιώνεται και στην εν λόγω έρευνα (Ernawati, Sutomo & Astuti, 2021).

Πέρα από την άμεση σύνδεση που έχει ο Hg με το οξειδωτικό stress στα νεογνά, υπάρχει ένα χημικό στοιχείο που συσχετίζεται έμμεσα με τη συγκεκριμένη κατάσταση. Το εν λόγω χημικό στοιχείο είναι το Κάδμιο (Cd), το οποίο βρίσκεται στα φύλλα του καπνού, τα οποία το απορροφούν από το έδαφος. Έτσι, το κάδμιο μέσω του καπνίσματος εισέρχεται στον οργανισμό των γυναικών και εν συνεχεία μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στο έμβρυο, επάγοντας έτσι έμμεσα μηχανισμούς

οξειδωτικού στρες. Ειδικότερα, η επίδραση του καδμίου έχει βρεθεί ότι δεν έχει συσχετισθεί με την δημιουργία ελεύθερων ριζών με άμεσο τρόπο, αλλά με έμμεσο. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία του καδμίου επιδρά αρνητικά στην διατήρηση των σουλφιδικών ομάδων στη γλουταθειόνη και σε διάφορες πρωτεΐνες με συνέπεια αυτές να χάνουν μερικώς την αντιοξειδωτική τους δράση. Για αυτό το λόγο η παρουσία αντιοξειδωτικών είναι καταλυτική για την εύρυθμη ανάπτυξη ενός εμβρύου. Στην μελέτη των Al-Saleh et al. (2015) μετρήθηκαν τα επίπεδα συγκεντρώσεων του καδμίου στο ομφαλικό αίμα και στον πλακούντα σε έμβρυα 250 υγιών εγκύων γυναικών. Στην συγκεκριμένη έρευνα μελετήθηκε η επίδραση του στρεσογόνου ερεθίσματος στην αύξηση των επιπέδων βιοδεικτών οξειδωτικού stress, όπως η μαλονδιαλδεΐδη (malondialdehyde, MDA), ένα προϊόν της οξείδωσης των λιπιδίων στον ανθρώπινο οργανισμό. Παράλληλα, στην ίδια μελέτη διερευνήθηκε και η πιθανή προστατευτική αντιοξειδωτική δράση του σεληνίου (Se) έναντι του καδμίου και του τρόπου με τον οποίο μία τέτοια πιθανή αλληλεπίδραση θα μπορούσε να μεταβάλει τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης. Άλλωστε, η μειωμένη συγκέντρωση σεληνίου έχει συνδεθεί σε άλλες έρευνες και με παθολογικές καταστάσεις σε εγκύους, όπως η προεκλαμψία, αλλά και με αυτόματες αποβολές. Σε αυξημένη συγκέντρωση το σεληνίο θεωρείται ότι βοηθάει στον περιορισμό του σχηματισμού ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες προκαλούν το σχηματισμό ενώσεων, όπως η μαλονδιαλδεΐδη. Ωστόσο, παρόλο που υπήρχαν συνδέσεις παλαιότερα ανάμεσα στην ποσότητα του σεληνίου και στην αναχαίτιση της οξειδωτικής δράσης του καδμίου, οι Al-Saleh et al. (2015) δεν κατάφεραν να αποδείξουν κάποια προστατευτική δράση του σεληνίου έναντι της δράσης του καδμίου. Επιπρόσθετα, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του σεληνίου και μιας πιθανής μείωσης των επιπέδων της μαλονδιαλδεΐδης. Πάραυτα, το ότι οι Al-Saleh et al. (2015) δεν έδειξαν κάποια αντίστοιχη συσχέτιση ίσως να οφείλεται στο ότι δόθηκε έμφαση μόνο στη συγκέντρωση του σεληνίου και όχι στην χημική μορφή στην οποία αυτό βρίσκονταν. Ειδικότερα, τα ανθρώπινα κύτταρα μεταφράζουν 25 πρωτεΐνες που περιέχουν σεληνίο, αλλά δεν έχουν όλες αντιοξειδωτική δράση. Η ιδιότητά τους αυτή καθορίζεται από την τριτοταγή δομή τους (Iman Al-Saleh et al., 2015). Συνεπώς, αυτό δεν φαίνεται να επηρεάζει την αξιοπιστία της μαλονδιαλδεΐδης ως βιοδείκτη του οξειδωτικού στρες.

Προς υποστήριξη της αξιοπιστίας της μαλονδιαλδεΐδης ως ενός από τους πιο αξιόπιστους βιοδείκτες για την αξιολόγηση του οξειδωτικού περιγεννητικού στρες, άλλη έρευνα επιχείρησε την σύνδεση των επιπέδων της μαλονδιαλδεΐδης με την

βαρύτητα του οξειδωτικού stress σε εγκύους με διαβήτη κύησης (gestational diabetes) (Arribas et al. 2016).

Από τα μέχρι σήμερα γνωστά δεδομένα, ο γλυκαιμικός δείκτης στις έγκυες γυναίκες είναι άμεσα σχετιζόμενος με τη συγκέντρωση βιοδεικτών του οξειδωτικού stress, όπως η μαλονδιαλδεΐδη και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Στην έρευνα των Arribas et al. (2016) έγιναν μετρήσεις σε δείγμα 36 υγιών γυναικών και 36 γυναικών που εμφάνισαν διαβήτη κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Οι μετρήσεις αφορούσαν τις συγκεντρώσεις της μαλονδιαλδεΐδης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στον ορό του αίματος. Ειδικότερα, η μελέτη αυτή χαρακτήρισε την μαλονδιαλδεΐδη ως τον ίσως ευρύτερα αναγνωρισμένο βιοδείκτη οξειδωτικού stress των εμβρύων, ενώ η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης θεωρήθηκε ως ένα από τα πιο αποτελεσματικά φυσικά αντιοξειδωτικά στον ανθρώπινο οργανισμό. Έτσι, τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα αναμενόμενα, καθώς προέκυψαν αυξημένες συγκεντρώσεις μαλονδιαλδεΐδης για τις έγκυες που εμφάνισαν διαβήτη κύησης, ενώ τα αρχικά επίπεδα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στις έγκυες αυτές ήταν χαμηλά (Arribas et al., 2016).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ένας από τους πλέον καλά μελετημένους βιοδείκτες του περιγεννητικού οξειδωτικού στρες θεωρείται η 8-υδροξύ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG). Ο βιοδείκτης αυτός έχει μελετηθεί και σε άλλες έρευνες πέραν των προαναφερόμενων μελετών των Liu et al. και Ernawati et al. Ειδικότερα, στην μελέτη των Moore et al. ως περιγεννητικό στρεσογόνο ερέθισμα δυνατό να προκαλέσει οξειδωτικό στρες θεωρήθηκε το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (Respiratory Distress Syndrome-RDS). Τα νεογνά αυτά είχαν μεγαλύτερες ανάγκες οξυγόνωσης και κανένας άλλος παράγοντας δεν επηρέασε τις μετρήσεις της έρευνας. Η σύνδεση του οξειδωτικού stress με το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας έγινε μέσω αξιολόγησης των επιπέδων του βιοδείκτη 8-υδροξύ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG). Οι μετρήσεις έγιναν στο ομφάλιο αίμα και στα ούρα των νεογνών κατά την πρώτη και έβδομη ημέρα μετά τον τοκετό. Παραδόξως, από την συγκεκριμένη έρευνα προέκυψε ένα φαινομενικά αντιφατικό συμπέρασμα, όπου η ύπαρξη RDS συνδέθηκε με χαμηλά επίπεδα του βιοδείκτη οξειδωτικού stress, τόσο κατά την πρώτη όσο και κατά την έβδομη ημέρα μετά τον τοκετό. Τα παράδοξα αυτά ευρήματα καταδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη του συγκεκριμένου στρεσογόνου ερεθίσματος, ως προς τις μεταβολές που αυτό επιφέρει στα επίπεδα του 8-OHdG μέσω νέων μελετών (Moore et al., 2015).

Την καταλληλότητα της χρήσης του 8-OHdG ως βιοδείκτη του περιγεννητικού στρες ανέδειξαν μέσω της μελέτης τους και οι Bandyopadhyay et al., αξιοποιώντας αυτή την φορά ως περιγεννητικό στρεσογόνο ερέθισμα την ύπαρξη κεχρωσμένου εκ μηκωνίου αμνιακού υγρού. Οι μετρήσεις έγιναν στο ομφάλιο αίμα και αφορούσαν τις συγκεντρώσεις της 8-υδροξύ-2-δεοξυγουανωσίνης (8-OHdG) και της μαλονδιαλδεΐδης (MDA). Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν σύνδεση του οξειδωτικού στρες του προκύπτοντος μέσω του κεχρωσμένου αμνιακού υγρού με την αύξηση των συγκεντρώσεων της 8-υδροξύ-2-δεοξυγουανωσίνης (8-OHdG) και της μαλονδιαλδεΐδης (MDA) στα πάσχοντα νεογνά. Παράλληλα, υπήρχε και ισχυρή συσχέτιση των δύο παραπάνω βιοδεικτών του οξειδωτικού stress με τον περιορισμό της ενδομήτριας αύξησης που παρατηρήθηκε σε ορισμένα νεογνά ασχέτως χρόνου γέννησης και ύπαρξης κεχρωσμένου αμνιακού υγρού (Bandyopadhyay, Bhatia and Khanna, 2017).

Ορισμένοι ακόμα αρκετά καλά μελετημένοι βιβλιογραφικά βιοδείκτες οξειδωτικού stress θεωρούνται ο μη πρωτεϊνικά δεσμευμένος σίδηρος (Non-proteinbound Iron, NPBI), οι ισοπροστάνες και τα προϊόντα προχωρημένης πρωτεϊνικής οξείδωσης (Advanced Oxidation Protein Products, AOPP). Ειδικότερα στην έρευνα των Marsegli et al. (2021) επιχειρήθηκε η μελέτη των αντιοξειδωτικών δράσεων της μελατονίνης σε πρόωρα νεογνά υπό την ερευνητική υπόθεση ότι αυτή θα συμβάλει στην μείωση βιοδεικτών ενδεικτικών του οξειδωτικού στρες. Η ερευνητική αυτή υπόθεση στηρίχτηκε στο γεγονός ότι τα πρόωρα νεογνά χαρακτηρίζονται από μειωμένα επίπεδα μελατονίνης, κατά συνέπεια η εξωγενής χορήγησή της πιθανώς να μπορούσε να ενισχύσει την ικανότητά τους να διαχειρίζονται το οξειδωτικό στρες. Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο NPBI και οι F2-ισοπροστάνες. Κατά το πέρας της μελέτης δεν υπήρξε ουσιώδης μεταβολή στην συγκέντρωση του NPBI μετά την χορήγηση της μελατονίνης, ωστόσο σημειώθηκε εμφανής μείωση της συγκέντρωσης για τις F2-ισοπροστάνες, καθιστώντας έτσι τις τελευταίες έναν ευαίσθητο βιοδείκτη στην μελέτη του οξειδωτικού στρες στα πρόωρα νεογνά (Marsegli et al., 2021).

Επιπλέον, η μελέτη των Perrone et al. συνέβαλε στην ανάδειξη των μεταβολών πιθανών βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες στα πρόωρα νεογνά μετά την επίδραση περιγεννητικού στρες οφειλόμενου σε πλακουντιακές βλάβες, όπως η χοριοαμνιονίτιδα και άλλες πλακουντιακές αλλοιώσεις που οδηγούν στην υποάρδευση του εμβρύου. Οι βιοδείκτες που αξιολογήθηκαν ήταν οι NPBI, AOPP και ισοπροστάνες, ενώ οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο ομφάλιο αίμα. Οι μετρήσεις

κατέδειξαν σημαντική διαφορά για τα νεογνά στον πλακούντα των οποίων είχαν ιστολογικά αναγνωριστεί στοιχεία χοριοαμνιονίτιδας σε σχέση με τα νεογνά με φυσιολογικό πλακούντα. Άλλωστε, η συσσώρευση παθογόνων μικροοργανισμών στην αμνιακή κοιλότητα αποτελεί ένδειξη ισχυρού οξειδωτικού stress (Perrone et al., 2016).

Ιδίως η ευαισθησία των επιπέδων των ισοπροστανών κατά την επίδραση ερεθισμάτων οξειδωτικού στρες στον οργανισμό, και κατά συνέπεια η αξιοποίηση των πρώτων ως βιοδεικτών οξειδωτικού περιγεννητικού στρες προκύπτει και από μερικές ακόμα μελέτες. Ειδικότερα, στην μελέτη των Minghetti et al. αξιοποιήθηκε ως περιγεννητικό στρεσογόνο ερέθισμα η ίδια η διδύμος κύηση, η οποία συχνά, λόγω των επιπλοκών της οδηγεί σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες. Στην μελέτη μάλιστα αυτή παρατηρήθηκε επικράτηση των αρρένων διδύμων αναφορικά με την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες. Η μελέτη της ανάπτυξης και της βαρύτητας του οξειδωτικού στρες πραγματοποιήθηκε μέσω της αξιολόγησης της αύξησης των επιπέδων της 15-F2T-ισοπροστανής στο αίμα του ομφάλιου λώρου (Minghetti et al., 2012).

Αντίστοιχα, οι Inayat et al. αξιοποίησαν το στρεσογόνο ερέθισμα της παραμονής ανοικτού αρτηριακού (βοτάλειου) πόρου (Patent Ductus Arteriosus, PDA), προκειμένου να αξιολογηθούν μεταβολές συγκεκριμένων μορίων, που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν ως βιοδείκτες περιγεννητικού στρες. Ο ανοικτός αρτηριακός πόρος είναι ανοιχτός ενδομήτρια και κατά τη γέννηση και συνδέει την πνευμονική αρτηρία με την αορτή. Ωστόσο, φυσιολογικά αυτός κλείνει αμέσως μετά την γέννηση, αρχικά λειτουργικά και στη συνέχεια με ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού. Στα πρόωρα νεογνά όμως, πολλές φορές δεν παρατηρείται αυτή η σύγκλειση, με αποτέλεσμα να παρακάμπτεται η πνευμονική κυκλοφορία και η οξυγόνωση του αίματος, και να επάγεται οξειδωτικό στρες στο νεογνό. Έρευνες έχουν δείξει ότι περί τη γέννηση σε νεογνά με ανοικτό αρτηριακό πόρο ενεργοποιείται ένα ασθενές αντιοξειδωτικό σύστημα, το οποίο αποσκοπεί αποκλειστικά στο να αναχαιτίσει τις ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται λόγω του οξειδωτικού stress. Πάραυτα, το αντιοξειδωτικό αυτό σύστημα δεν είναι ικανό να καταστείλει επαρκώς τις προκύπτουσες ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά την παραμονή ανοικτού του αρτηριακού πόρου. Οι αναλύσεις που έγιναν αφορούσαν τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης συγκεκριμένων βιοδεικτών οξειδωτικού stress. Ειδικότερα, ως τέτοιοι αξιοποιήθηκαν η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση και οι ισοπροστανές. Οι μεταβολές των υποψήφιων βιοδεικτών μελετήθηκαν κατά την μείωση του οξειδωτικού στρες κατόπιν της χορήγησης της ενδεδειγμένης φαρμακευτικής αγωγής. Τα επίπεδα

των εν λόγω βιοδεικτών καταμετρήθηκαν σε δείγμα αίματος και ούρων των νεογνών. Έτσι, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στα νεογνά με ανοικτό αρτηριακό πόρο επέδειξε μείωση της συγκέντρωσης των εξεταζόμενων βιοδεικτών οξειδωτικού stress. Ωστόσο, μετά την επίδραση της αγωγής επανέκαμψε ελαφρώς μόνο η συγκέντρωση της 8-ισόπροσταγλανδίνης-F2A στο αίμα (8-isoPGF2A). Η τελευταία είναι και η πιο συνήθης χημική ένωση που συνδέεται με την οξείδωση των φωσφολιπιδίων στα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού και η εν λόγω μελέτη αναδεικνύει την ευαισθησία της ένωσης αυτής στις μεταβολές του οξειδωτικού στρες (Musaddaq Inayat et al., 2015).

Τέλος, μία ακόμα ιδιαίτερα σημαντική κατηγορία στρεσογόνων ερεθισμάτων που επιδρούν στον αναπτυσσόμενο οργανισμό των νεογνών κατά την περιγεννητική περίοδο αφορά την νεογνική σήψη. Η σήψη πέραν της προφανούς φλεγμονώδους αντίδρασης επάγει και ένα σύνολο αντιδράσεων οξειδωτικού στρες. Οι δύο αυτοί τύποι αντιδράσεων οδηγούν συχνά στην οργανική δυσλειτουργία και τον θάνατο, καθιστώντας την σήψη την κύρια αιτία θνητότητας και θνησιμότητας στον νεογνικό πληθυσμό (Poggi and Dani, 2018). Γίνεται λοιπόν αντιληπτή η ανάγκη ανάδειξης βιοδεικτών που να μπορούν να αναγνωρίσουν την νεογνική σήψη σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμα στάδια, αποσκοπώντας έτσι στην αμεσότερη αντιμετώπιση και βέλτιστη έκβαση των πασχόντων νεογνών. Μία μόλις μελέτη πληρούσε τα κριτήρια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και αναφερόταν στην νεογνική σήψη. Αναλυτικότερα, στην μελέτη αυτή οι Gyllensvard et al. μελέτησαν την καταλληλότητα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) ως βιοδείκτη-πρότυπο για την νεογνική σηψαιμία και μάλιστα τον ρόλο αυτής ως αναπόσπαστο στοιχείο στο ευρύτερο πλαίσιο ενός συνόλου κατευθυντήριων οδηγιών για την διαχείριση της νεογνικής σήψης. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς νεογνών εντός δύο διαφορετικών χρονικών περιόδων, ενώ εφαρμόστηκαν πολύ αυστηρά καθορισμένα πρωτόκολλα σχετικά με την διάγνωση της σήψης και την ένταξη ενός περιστατικού στην εν λόγω μελέτη. Ολοκληρώνοντας, η μελέτη αυτή κατόρθωσε να αναδείξει την CRP ως καταλληλότερο βιοδείκτη για την αναγνώριση της νεογνικής σήψης (ακόμα και της πρώιμης, περιγεννητικής μορφής της) και κατέληξε στο ότι ο συνδυασμός των επιπέδων της CRP με την κλινική εικόνα του νεογνού δύναται να οδηγήσει σε βελτιστοποιημένη διαχείριση αυτών των ασθενών (Gyllensvärd et al., 2020).

Βάσει της παραπάνω εκτεταμένης ανάλυσης συμπεραίνεται ότι το οξειδωτικό στρες είναι η επικρατέστερη μορφή στρες που επιβαρύνει τον αναπτυσσόμενο οργανισμό

των εμβρύων και νεογνών κατά την περιγεννητική περίοδο, όπως αυτή ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Συνεπώς, θεωρείται υψίστης σημασίας η ανάδειξη βιοδεικτών που μπορούν έγκυρα και έγκαιρα να αναγνωρίσουν το οξειδωτικό περιγεννητικό στρες, οδηγώντας στην καταλληλότερη παρέμβαση. Ειδικότερα, ένα σύνολο δημοσιευμένων μελετών έχει ασχοληθεί με στρεσογόνα ερεθίσματα που επιδρούν κατά την εμβρυική ζωή μετά την 22^η εβδομάδα της κύησης. Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η επίδραση τόσο αντιοξειδωτικών, όσο και τοξικών παραγόντων (λ.χ. τριαλομεθώνια και βαρέα μέταλλα), αλλά και ερεθίσματα όπως ο ΣΔ της κύησης, οι διαταραχές του πλακούντα και η πολύδυμη κύηση έχουν συσχετιστεί με την επαγωγή οξειδωτικού στρες στο έμβρυο, και κατά συνέπεια με την μεταβολή των συγκεντρώσεων ορισμένων ενώσεων οι οποίες θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως βιοδείκτες οξειδωτικού περιγεννητικού στρες. Κατά αντιστοιχία, τόσο τα επίπεδα αντιοξειδωτικών παραγόντων, όσο και ένα σύνολο παθολογικών καταστάσεων κατά τις 7 πρώτες μέρες της ζωής ενός νεογνού, όπως ο ανοικτός αρτηριακός πόρος, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό και η νεογνική σήψη, μπορούν να επιφέρουν την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες. Και αυτός όμως ο τύπος στρες είναι δυνατό να ανιχνευθεί και να μελετηθεί ως προς την βαρύτητά του μέσω συγκεκριμένων βιοδεικτών. Τέτοιοι βιοδείκτες που πιθανώς να μπορούν να ανιχνεύσουν την ανάπτυξη πάσης φύσεως περιγεννητικού στρες είναι κατά κύριο λόγο η MDA, η 8-OHdG, ο NPBI και οι ισοπροστάνες. Σε επί μέρους ωστόσο μελέτες αναφέρονται και λοιπά μόρια όπως το S100B, η Δυσμουτάση του Υπεροξειδίου, τα AOPP, η υποξανθίνη και η καταλάση. Τέλος, ξεχωριστή θέση φαίνεται να κατέχει η CRP, η οποία θεωρείται ως πρότυπος βιοδείκτης για ορισμένη αιτία περιγεννητικού οξειδωτικού στρες, του επαγόμενου από την νεογνική σήψη.

Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί Βιοδείκτες σε Νεογνά με Περιγεννητικό Στρες

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η περιγεννητική περίοδος είναι μία ιδιαίτερη, αλλά συνάμα και καθοριστική, περίοδος για την ανάπτυξη και την μετέπειτα εξέλιξη και υγεία του ανθρώπου. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η εν λόγω περίοδος εκτείνεται από την 22^η εβδομάδα της κύησης, έως και την 7^η ημέρα ζωής του νεογνού. Τα στρεσογόνα ερεθίσματα που δύνανται να επιδράσουν στον αναπτυσσόμενο ανθρώπινο οργανισμό κατά την περιγεννητική περίοδο ποικίλουν. Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι μητρικής, πλακουντιακής, εμβρυικής ή/και νεογνικής προέλευσης. Το περιγεννητικό στρες κατά κύριο λόγο εκδηλώνεται με την μορφή του οξειδωτικού στρες, καθότι τα περισσότερα από τα προαναφερόμενα ερεθίσματα συνδυάζονται με καταστάσεις υποξίας ή/και ισχαιμίας. Σε κάθε περίπτωση, η έγκαιρη και έγκυρη αναγνώριση του περιγεννητικού οξειδωτικού στρες είναι καθοριστική για την άμεση παρέμβαση και κατά συνέπεια για την βέλτιστη αποκατάσταση της υγείας του εμβρύου ή του νεογνού. Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών κατάφερε να αναδείξει την ευαισθησία της μεταβολής των συγκεντρώσεων συγκεκριμένων ουσιών κατά την επίδραση διαφορετικών περιγεννητικών στρεσογόνων ερεθισμάτων. Τέτοιες ουσίες είναι κυρίως οι MDA, 8-OHdG, και ισοπροσάνες. Τα μόρια αυτά είναι προϊόντα που προκύπτουν είτε από την οξειδωτική αποικοδόμηση του DNA όπως η 8-υδροξύ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG), είτε από την οξειδωτική αποικοδόμηση των λιπιδίων, όπως η μαλονδιαλδεΐδη(MDA) και οι ισοπροσάνες. Ωστόσο, οι επί μέρους μελέτες κάνουν αναφορές και σε άλλα μόρια όπως ο NPBI και η CRP που παρουσιάζουν διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις τους αναλόγως βαρύτητας του περιγεννητικού στρες. Ιδίως για την περίπτωση της CRP αυτή θεωρείται ο πρότυπος βιοδείκτης για την αναγνώριση της νεογνικής σήψης, ενώ νεότερες έρευνες στοχοποιούν και άλλα μόρια, όπως η πρισεψίνη (Torcuoglu et al., 2015) και τα microRNAs(Jouza et al., 2022) ως πιθανούς βιοδείκτες. Όλες οι προαναφερόμενες ενώσεις θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες περιγεννητικού στρες. Μένει ωστόσο να μελετηθεί η δυνατότητα κλινικής εφαρμογής τους κατά την περιγεννητική περίοδο. Πάραυτα, ο αριθμός των μελετών που έχουν ασχοληθεί με την ανάδειξη βιοδεικτών του στρες κατά την περιγεννητική περίοδο ήταν αρκετά μικρός ώστε να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παγκόσμια βιβλιογραφία υπάρχουν και άλλες μελέτες, οι οποίες πραγματεύονται βιοδείκτες σχετικούς με το νεογνικό στρες και οι οποίες δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση. Οι λόγοι για τους οποίους συνέβη αυτό αναφέρονται κυρίως στην δειγματοληψία πέραν της οριζόμενης από τον ΠΟΥ περιγεννητικής περιόδου, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, αλλά και η

μη ανάδειξη των μελετών αυτών ως αποτελέσματος κατά την αναζήτηση ερευνών στις βάσεις δεδομένων, λόγω αναντιστοιχίας με τα ερευνητικά κριτήρια. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της έρευνας των Rouatbi et al., η οποία αναδεικνύει μία έταιρη προσέγγιση του περιγεννητικού στρες, εκείνη που το παραλληλίζει με το καρδιογενές στρες. Συνεπώς, στην μελέτη αυτή αναδεικνύονται μόρια καρδιογενούς στρες, όπως οι καρδιακές τροπονίνες, ως πιθανοί βιοδείκτες περιγεννητικού στρες (Rouatbi et al., 2019). Πάραυτα, η μελέτη αυτή δεν αναδείχθηκε μέσω της χρήσης των λέξεων κλειδιών του παρόντος ερευνητικού πρωτοκόλλου. Αξίζει ακόμα να υπογραμμιστεί το γεγονός ότι η ανεπάρκεια ενός ξεκάθਾਰου βιβλιογραφικού ορισμού αναφορικά με το περιγεννητικό στρες καθιστά το τελευταίο ένα ευρύ πεδίο παραλληλισμών και συσχετίσεων. Έτσι, παρότι η σύνδεσή του με το καρδιογενές στρες αποτελεί μία καινοτόμο προσέγγιση, στην πραγματικότητα αυτή δεν εμπίπτει στους στόχους της παρούσας έρευνας η οποία αποσκοπεί στο να αποτελέσει μία συγκεντρωτική πηγή της μέχρι σήμερα γνώσης σχετικά με τους βιοδείκτες των σημαντικότερων και καλύτερα περιγεγραμμένων αιτιολογικών κατηγοριών του περιγεννητικού στρες. Τέτοιες αιτιολογικές ομάδες αποτελούν κατά κύριο λόγο η ανεξαρτήτως μηχανισμού πρόκλησης υποξία/ισχαιμία και η σήψη. Επιπλέον, πιθανολογείται ότι η παρούσα συστηματική ανασκόπηση θα μπορούσε να αποτελέσει μία αφετηρία για μελλοντικό εμπλουτισμό της βιβλιογραφίας με καινοτόμες έρευνες επί του υπό διερεύνηση ζητήματος. Σε κάθε περίπτωση, νέες μελέτες απαιτείται να πραγματοποιηθούν, τόσο για την ενίσχυση της αξιόπιστης χρήσης των προαναφερόμενων ουσιών ως βιοδεικτών περιγεννητικού στρες, όσο και για την ανάδειξη νέων ευαίσθητων και ειδικών βιοδεικτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Η συστηματική ανασκόπηση δεν απαιτεί έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας καθότι είναι μία μελέτη που στηρίζεται σε αναζήτηση δεδομένων που έχουν ήδη δημοσιευθεί σε αναγνωρισμένες και αξιόπιστες βάσεις δεδομένων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Δεν απαιτείται χρηματοδότηση για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Al-Saleh I, Al-Rouqi R, Obsum CA, Shinwari N, Mashhour A, Billedo G, Al-Sarraj Y, Rabbah A. (2015). Interaction between cadmium (Cd), selenium (Se) and oxidative stress biomarkers in healthy mothers and its impact on birth anthropometric measures. *Int J Hyg Environ Health*, 218(1):66-90. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.08.001. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25239374.

Arribas L, Almansa I, Miranda M, Muriach M, Romero FJ, Villar VM. (2016). Serum Malondialdehyde Concentration and Glutathione Peroxidase Activity in a Longitudinal Study of Gestational Diabetes. *PLoS One*, 11(5):e0155353. doi: 10.1371/journal.pone.0155353. PMID: 27228087; PMCID: PMC4882015.

Babenko, O., Kovalchuk, I. and Metz, G.A.S. (2015). Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 48, pp.70–91.

Bandyopadhyay T, Bhatia BD, Khanna HD. (2017). A study of oxidative stress in neonates delivered through meconium-stained amniotic fluid. *Eur J Pediatr*, 176(3):317-325. doi: 10.1007/s00431-016-2845-0. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28062958.

Benarroch, E. E. (2005). Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clinical Autonomic Research*, 15, 254–263.

Conradt E., Lester B. M., Appleton A. A., Armstrong D. A., Marsit C. J. (2013). The roles of DNA methylation of *NR3C1* and *11β-HSD2* and exposure to maternal mood disorder in utero on newborn neurobehavior. *Epigenetics* 8, 1321–1329.

De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., and Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrinology. Revised*. 19, 269–301.

Ernawati, Adi Heru Sutomo, Adi Heru Sutomo, & Indwiani Astuti A. (2021). Overview of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-ohdg) as DNA Damage Biomarker in Infants Who Live Near Gold Mines, Yogyakarta, Indonesia. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 12(2), 101–105. <https://doi.org/10.37506/ijphrd.v12i2.14102>

Fellman V, Raivio KO. (1997). Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Research* 41,599-606. 10.1203/00006450-199705000-00001.

George, J., Carr, E., Davies, J., Belch, J.J.F. and Struthers, A. (2006). High-Dose Allopurinol Improves Endothelial Function by Profoundly Reducing Vascular Oxidative Stress and Not by Lowering Uric Acid. *Circulation*, 114(23), pp.2508–2516. doi:<https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.651117>.

Gyllensvärd J, Ingemansson F, Hentz E, Studahl M, Elfvin A. (2020). C-reactive protein- and clinical symptoms-guided strategy in term neonates with early-onset sepsis reduced antibiotic use and hospital stay: a quality improvement initiative. *BMC Pediatr*, 20(1):531. doi: 10.1186/s12887-020-02426-w. PMID: 33218324; PMCID: PMC7678045.

Hassoun, E.A., Cearfoss, J., Spildener, J., 2010. Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced oxidative stress in the hepatic tissues of mice after long-term exposure. *J. Appl. Toxicol.* 30 (5), 450–456.

Hendricks-Munoz, K., Xu, J. and Mally, P. (2014). Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments. *Research and Reports in Neonatology*, p.157. doi:10.2147/rrn.s48316

Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharma* 23, 477–501.

Inayat M, Bany-Mohammed F, Valencia A, Tay C, Jacinto J, Aranda JV, Beharry KD. (2015). Antioxidants and Biomarkers of Oxidative Stress in Preterm Infants with Symptomatic Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol*, (9),895-904. doi: 10.1055/s-0035-1544948. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25715313.

Jouza M, Bohosova J, Stanikova A, Pecl J, Slaby O and Jabandziev P (2022) MicroRNA as an Early Biomarker of Neonatal Sepsis. *Front. Pediatr.* 10:854324.

doi: 10.3389/fped.2022.854324

Kaandorp, J.J., Benders, M.J., Rademaker, C.M. et al. (2010). Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 10, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-8>

Lavanga, M., Smets, L., Bollen, B., Jansen, K., Ortibus, E., Huffel, S.V., Naulaers, G. and Caicedo, A. (2020). A perinatal stress calculator for the neonatal intensive care unit: an unobtrusive approach. *Physiological Measurement*, 41(7), p.075012

Lester B. M., Conratt E., LaGasse L. L., Tronick E. Z., Padbury J. F., Marsit C. J. (2018). Epigenetic programming by maternal behavior in the human infant. *Pediatrics* 142:e20171890. 10.1542/peds.2017-1890

Lipsitt, L.P., Sturmer, W.Q. and Burke, P. (1979). Perinatal indicators and subsequent crib death. *Infant Behavior and Development*, 2, pp.325–328.

Liu C, Wang YX, Chen YJ, Sun Y, Huang LL, Cheng YH, Liu EN, Lu WQ, Messerlian C. (2020). Blood and urinary biomarkers of prenatal exposure to disinfection byproducts and oxidative stress: A repeated measurement analysis. *Environ Int.*, 137:105518. doi: 10.1016/j.envint.2020.105518. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32018134.

Marseglia L, Gitto E, Laschi E, Giordano M, Romeo C, Cannavò L, Toni AL, Buonocore G, Perrone S. (2021). Antioxidant Effect of Melatonin in Preterm Newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 6308255. doi: 10.1155/2021/6308255. PMID: 34840669; PMCID: PMC8626170.

Meaney M. J. (2010). Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child Development*. 81, 41–79

Minghetti L, Greco A, Zanardo V, Suppiej A. (2013). Early-life sex-dependent vulnerability to oxidative stress: the natural twinning model. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26(3):259-62. doi: 10.3109/14767058.2012.733751. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23020682.

Moher, D. (2019). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), p.264. doi:<https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>.

Moore TA, Schmid KK, Anderson-Berry A, Berger AM. (2016). Lung Disease, Oxidative Stress, and Oxygen Requirements in Preterm Infants. *Biol Res Nurs*, 18(3):322-30. doi: 10.1177/1099800415611746. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26512052; PMCID: PMC5942488.

Morissette, M.C., Murray, N., Turmel, J., Milot, J., Boulet, L.P., Bougault, V. (2016).

Increased exhaled breath condensate 8-isoprostane after a swimming session in competitive swimmers. *Eur. J. Sport Sci.* 16 (5), 569–576.

Perrone, S., Bracci, R. and Buonocore, G. (2007). New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress. *Acta Paediatrica*, 91, pp.135–138.

Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Toti MS, Alagna MG, Proietti F, Bazzini F, Toti P, Buonocore G. (2016). Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants. *Placenta*, 46:72-78. doi: 10.1016/j.placenta.2016.08.084. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27697224.

Perrone, S., Laschi, E. and Buonocore, G. (2019). Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radical Biology and Medicine*, 142, pp.23–31.

Perrone, S., Laschi, E. and Buonocore, G. (2020). Oxidative stress biomarkers in the perinatal period: Diagnostic and prognostic value. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 25(2), p.101087.

Poggi, C. and Dani, C. (2018). Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, pp.1–14. doi:https://doi.org/10.1155/2018/9390140.

Preiser, J.-C. (2012). Oxidative Stress. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(2), pp.147–154. doi:https://doi.org/10.1177/0148607111434963.

Rabinovitch, M. (2011). Developmental Biology of the Pulmonary Vasculature. *Fetal and Neonatal Physiology*, pp.757–772

Rouatbi, H., Zigabe, S., Gkiougki, E., Vranken, L., Van Linthout, C. and Seghaye, M.-C. . (2019). Biomarkers of neonatal stress assessment: A prospective study. *Early Human Development*, 137, p.104826.

Serpero, L.D., Bellissima, V., Colivicchi, M., Sabatini, M., Frigiola, A., Ricotti, A., Ghiglione, V., Strozzi, M.C., Li Volti, G., Galvano, F. and Gazzolo, D. (2013). Next generation biomarkers for brain injury. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(sup2), pp.44–49.

Solevåg, A.L., Schmölzer, G.M. and Cheung, P.-Y. . (2019). Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radical Biology and Medicine*, 142, pp.113–122. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028.

Strimbu, K. and Tavel, J.A. (2010). What are biomarkers? Current Opinion in HIV and AIDS, [online] 5(6), pp.463–466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/>.

Topcuoglu, S., Arslanbuga, C., Gursoy, T., Aktas, A., Karatekin, G., Uluhan, R., & Ovali, F. (2015). Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–6.

doi:10.3109/14767058.2015.1064885 10.3109/14767058.2015.106488

Torres-Cuevas, I., Parra-Llorca, A., Sánchez-Illana, A., Nuñez-Ramiro, A., Kuligowski, J., Cháfer-Pericás, C., Cernada, M., Escobar, J. and Vento, M. (2017). Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biology*, 12, pp.674–681. doi:<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011>.