

PRACA ORYGINALNA

WPŁYW WCZESNYCH ZAKAŻEŃ NA STĘŻENIE APELINY-12 U NOWORODKÓW DONOSZONYCH

THE EFFECT OF EARLY-ONSET INFECTIONS ON SERUM APELIN-12 CONCENTRATION IN FULL-TERM NEWBORNS

✉ URSZULA GODULA-STUGLIK, MAŁGORZATA KOBA, ANETA STACHURSKA, ALICJA NAWRAT, KATARZYNA STAŚKIEWICZ, JAKUB BEHRENDT

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach



Urszula Godula-Stuglik
Klinika Intensywnej Terapii i Patologii
Noworodka
ul. 3 Maja 13, 41-800 Zabrze
Tel.: 32 370 42 80
kitipnnzabrze@sum.edu.pl

Wpłynęło: 09.10.2018
Zaakceptowano: 09.11.2018
Opublikowano on-line: 14.11.2018

Cytowanie: Godula-Stuglik U, Koba M, Stachurska A, Nawrat A, Staśkiewicz K, Behrendt J. Wpływ wczesnych zakażeń na stężenie apeliny-12 u noworodków donoszonych. Postępy Neonatologii 2018;24(2):81–85.
doi: 10.31350/postepyneonatalogii/2018/2/PN2018018

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Cel, materiał i metody Celem badania była ocena stężeń apeliny-12 w surowicy obwodowej krwi żyłnej metodą ELISA u 165 eutroficznych noworodków donoszonych (94 chłopców i 71 dziewczynek, 84 z wczesnym zakażeniem i 81 zdrowych). Spośród zakażeń wyodrębniono 46 infekcji o ciężkim przebiegu, powikłanych niewydolnością oddechową i występowaniem hipoperfuzji lub hipotensji. **Wyniki** Stężenie apeliny-12 było istotnie statystycznie wyższe u chorych niż u zdrowych, niezależnie od ciężkości zakażenia, płci i stanu ogólnego noworodka po urodzeniu oraz typu porodu. Wykazano dodatnią korelację między stężeniem apeliny a stężeniem prokalcytoniny u noworodków z zakażeniem o lżejszym przebiegu. **Wnioski:** 1. wczesne zakażenia – zarówno o ciężkim, jak i lżejszym przebiegu – u eutroficznych noworodków donoszonych, niezależnie od ich płci, stanu ogólnego po urodzeniu i typu porodu, sprzyjają zwiększeniu stężenia apeliny-12; 2. oznaczanie stężeń apeliny-12 u noworodków donoszonych z wczesnym zakażeniem, bez bakteriemii i zaburzeń oddechowo-krążeniowych może być przydatne w rozpoznawaniu tego rodzaju zakażeń z uwagi na istotną zależność między stężeniami apeliny-12 a stężeniami prokalcytoniny.

SŁOWA KLUCZOWE: apelina-12, noworodek donoszony, wczesne zakażenie, prokalcytonina

ABSTRACT:

Aim, material and methods The aim of the study was to assess serum apelin-12 concentration in peripheral vein blood by ELISA test in 165 eutrophic full-term newborns (94 boys, 71 girls, 84 with early-onset infection and 81 healthy ones). Among infections, there were 46 severe infections, complicated by respiratory insufficiency and hypoperfusion or hypotension. **Results** Serum apelin-12 concentration was significantly higher in infected than in healthy newborns, independently of the severity of infection, neonatal sex, birth asphyxia and type of delivery. A significant positive correlation between apelin-12 value and procalcitonin concentration in newborns with infection without respiratory or cardiovascular

insufficiency was found. **Conclusions** 1. in full-term, appropriate for gestational age newborns, early-onset infection, both severe and without respiratory or cardiovascular disorders, leads to increased serum apelin-12 concentration, independently of the neonatal sex, birth asphyxia or type of delivery; 2. determination of apelin-12 concentrations in full-term newborns with a milder course of early-onset infections may be useful in the diagnosis of infection type, because of the significant correlation with procalcitonin concentration.

KEY WORDS: apelin-12, full-term newborns, early-onset infection, procalcitonin

WSTĘP

Apelina-12 jako adipocytokina wydzielana głównie przez trzewną tkankę tłuszczową bierze udział w etiopatogenezie wielu schorzeń metabolicznych. Została wyizolowana w 1998 roku z komórek nabłonka gruczołowego żołądka wołu [1]. Największe jej stężenia stwierdza się w śródbłonku mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykryto ją także w nerkach, płucach, OUN, w układzie odpornościowym, nadnerczach, jajnikach, gruczole piersiowej, łożysku, komórkach Kupffera wątroby i nabłonku dna żołądka [2, 3, 4]. Jest jedną z najsilniejszych endogennych substancji działających długotrwale inotropowo na mięsień sercowy, indukując wzrost stężenia wapnia w komórkach [5]. Efekt hipotensyjny wiąże się z wpływem na napięcie ściany naczyń krwionośnych przez uwalnianie tlenu azotu, a także przez hamowanie wydzielania wazopresyny. Apelina wykazuje związek z angiogenezą, m.in. reguluje nowotworzenie naczyń w guzach nowotworowych i przyczynia się do rozwoju retinopatii cukrzycowej [3, 6, 7]. Podobnie jak insulina obniża stężenie glukozy w krwi [8]. Wysokie stężenia tego hormonu występują u osób dorosłych i dzieci z otyłością obrzękową oraz u dorosłych otyłych z insulinoopornością [3, 9]. Ponadto apelina zwiększa uwalnianie kortykoliberyny, hormonu adrenokortykotropowego, kortykosteronu i oksytocyny, natomiast hamuje sekrecję prolaktyny, tyreotropiny i gonadotropin [10]. Podczas ciąży wzrasta stężenie apeliny w gruczole piersiowej oraz w łożysku, najwyższe wartości osiąga w czasie porodu, następnie stopniowo obniża się w okresie laktacji [11]. Apelina bierze udział w procesach immunologicznych, hamuje syntezę cytokin prozapalnych w śledzionie myszy oraz aktywność chemotaktyczną komórek i proces zapalny w ścianie naczyń, zmniejszając stężenie cytokin i aktywację chemokin [12, 13]. W badaniach doświadczalnych potwierdzono rolę apeliny w zmniejszaniu zmian zapalnych i włóknistych płuc, a także przerosu prawej komory w przebiegu przewlekłej choroby płuc, w tym w dysplazji oskrzelowo-płucnej [14]. Briana i wsp. udowodnili, że apelina pozytywnie wpływa na metabolizm kości u płodu i noworodka [15]. Potwierdzono jej udział wraz z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu i czynnikami wzrostu śródbłonka naczyniowego w patogenezie retinopatii wcześniaczej [16, 17]. U noworodków z nadmierną masą ciała stwierdzono istotny wzrost apeliny, co w przyszłości

może stanowić ważny marker zespołu metabolicznego [18]. Jedyne dotychczas publikowane wyniki badań prowadzonych u noworodków donoszonych z wczesną sepsą pokazują, że stężenie apeliny znacznie wzrasta w ciężkim zakażeniu ogólnym i koreluje ze wzrostem stężenia białka ostrej fazy [19].

Celem pracy była ocena stężeń apeliny-12 w surowicy obwodowej krwi żyłnej u eutroficznych noworodków donoszonych chorych na wczesne zakażenia, z uwzględnieniem ich płci, stanu po urodzeniu, typu porodu oraz ciężkości zakażenia.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 165 noworodków donoszonych obojga płci (94 chłopców, 71 dziewczynek), w wieku od trzeciej do szóstego doby życia; wyodrębniono dwie grupy:

- I grupa (badana) – 84 noworodki z wczesnym zakażeniem, w tym:
 - Ia 46 (30 płci męskiej, 16 żeńskiej) noworodków z ciężkim zakażeniem, powikłanym ostrą niewydolnością oddechową i występowaniem hipoperfuzji lub hipotensji;
 - Ib 38 (27 płci męskiej, 11 żeńskiej) noworodków z zakażeniem bez niewydolności oddechowej i krążeniowej;
- II grupa (kontrolna) – 81 noworodków (37 płci męskiej, 44 żeńskiej), zdrowych, z ciążą fizjologiczną, urodzonych w dobrym stanie, bez zaburzeń adaptacji pourodzeniowej.

Wszystkie noworodki chore były leczone w Klinice Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka w Zabrze w latach 2015–2016, a zdrowe urodziły się w roku 2016 na oddziale położniczo-noworodkowym w Gliwicach.

Urodzeniowa masa ciała (umc) u ogółu badanych wahała się od 2,50 do 4,29 kg i średnio wynosiła $3,37 \pm 0,41$, w tym w grupie badanej $3,34 \pm 0,44$ i w grupie kontrolnej $3,41 \pm 0,38$ kg. W grupie badanej 44 noworodki (52,4%) urodziły się siłami natury, a w grupie kontrolnej – 63 (77,8%). W dziewięciu przypadkach cięcie cesarskie w grupie badanej wykonano planowo, a w pozostałych z powodu nagłych wskazań. W grupie kontrolnej wszystkie cięcia cesarskie były planowe. W tabeli 1 zestawiono rodzaje zakażeń w grupie badanej. U 20 noworodków z sepsą wyizolowano

Rodzaj zakażenia	Grupa Ia n = 46	Ogółem Ib n = 38	Liczba L	Odeśtek %
Sepsa Gram(-) Gram(+)	20 5 15	0	20	23,8
Zapalenie płuc	15	20	35	41,7
Zakażenie układu moczowego	7	14	21	25
Zapalenie płuc i zakażenie układu moczowego	1	0	1	1,2
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1	0	1	1,2
Zapalenie przewodu pokarmowego	1*	1	2	2,4
Zapalenie pępką	1*	2	3	3,6
Zapalenie kości i stawów	0	1	1	1,2
Ogółem: liczba (odsetek)	46 (55%)	38 (45%)	84	100

Tab. 1. Rodzaj i częstość występowania zakażeń w grupie I.
* Z niewydolnością krążenia.

bakterie Gram(+): *Staphylococcus epidermidis* (10 przypadków), *Enterococcus faecalis* (2), *Staphylococcus aureus* (1), *Staphylococcus lentus* (1), *Staphylococcus hominis* (1) oraz bakterie Gram(-): *E. coli* (3), *Klebsiella pneumoniae* (2). Niedotlenienie okołoporodowe dotyczyło 11 (13%) noworodków z grupy badanej.

U wszystkich noworodków z grupy badanej od pierwszej doby hospitalizacji stosowano antybiotykoterapię. Leczenie empiryczne obejmowało skojarzoną terapię ampicylina z gentamycyną. Po otrzymaniu wyników bakteriologicznych u 12 noworodków z sepsą stwierdzono konieczność modyfikacji antybiotykoterapii. Mechanicznej wentylacji wymagały cztery noworodki, natomiast nCPAP-u – 33. Całkowite żywienie pozajelitowe było konieczne u 58 chorych noworodków, natomiast podanie amin katecholowych u 35.

Z badań wyłączono wcześniaki, noworodki z nieprawidłową w stosunku do wieku ciążowego umc, z mnogimi wadami rozwojowymi, z konfliktem serologicznym, noworodki matek chorych na cukrzycę i inne zaburzenia endokrynologiczne, z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym i otyłością.

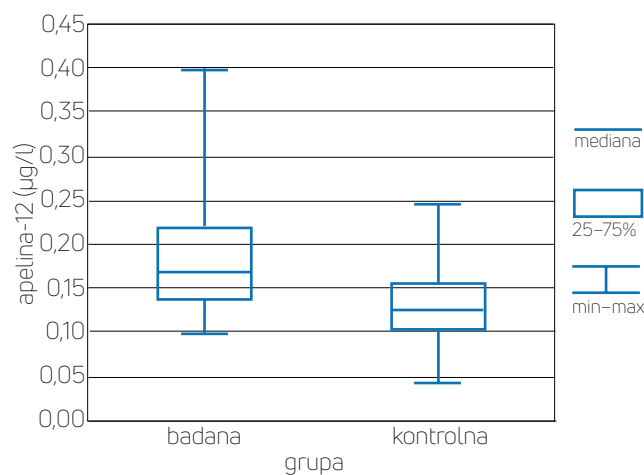
Stężenie apeliny-12 w surowicy obwodowej krwi żyłnej oznaczono metodą ELISA, posługując się odczynnikami firmy Bio Vendor Research and Diagnostic Products (Republika Czeska); przy użyciu sprzętu jednorazowego pobierano 1 ml krwi podczas rutynowego badania krwi noworodków do celów diagnostycznych między trzecią a szóstą dobą życia. Wszystkie badania wykonała ta sama osoba w Pracowni Biochemii Szpitala Klinicznego nr 1 w Zabrze. Komisja Bioetyczna SUM w Katowicach wyraziła zgodę na wykonanie ww. badań (Uchwała nr KNW/0022/KB1/106/15).

Dane kliniczne noworodków z obu grup uzyskano na podstawie dokumentacji medycznej, dojrzałość ciążową oceniono według skali Ballard. Rozpoznanie zakażeń ustalono według uznanych kryteriów [20], a niedotlenienie okołoporodowe na podstawie uzyskanej przez noworodka w pierwszej minucie życia oceny poniżej siedmiu punktów

w skali Apgar, obniżonego pH <7,1 w krwi włośniczkowej w pierwszej godzinie życia, niedoboru zasad >10 i wzrostu stężenia mleczanów powyżej 2,7 mmol/l. Dane kliniczne i wyniki oznaczeń apeliny-12 opracowano za pomocą programu STATISTICA 12.0. Rozkład zmiennych określono na podstawie testu Shapiro-Wilka i w zależności od rozkładu zastosowano test t-Studenta lub test U Manna-Whitneya. Dokonano analizy korelacji liniowej Spearmana. Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

WYNIKI

Stwierdzono, że stężenie apeliny-12 u chorych noworodków wahało się od 0,098 do 0,398 $\mu\text{g/l}$, średnie wynosiło $0,188 \pm 0,068$. Było istotnie statycznie wyższe ($p < 0,001$) niż u zdrowych noworodków, u których wynosiło od 0,050 do 0,246 ($0,13 \pm 0,04$) (ryc. 1).



Ryc. 1. Porównanie stężenia apeliny-12 w surowicy noworodków z wczesnym zakażeniem z wartością hormonu u zdrowych noworodków.

Stężenie apelininy-12 w grupie Ia wynosiło 0,098–0,398 $\mu\text{g/l}$ ($0,190 \pm 0,068$), a w grupie Ib 0,069–0,342 ($0,186 \pm 0,069$), $p > 0,05$. Średnia wartość stężenia apelininy-12 zarówno u chorych, jak i zdrowych noworodków nie była istotnie statystycznie ($p > 0,05$) zależna od ich płci. Wynosiła odpowiednio u płci męskiej w I grupie 0,102–0,342 ($0,167 \pm 0,063$), w II grupie 0,07–0,246 ($0,122 \pm 0,041$), a u chorych dziewczynek 0,11–0,398 ($0,178 \pm 0,076$), u zdrowych zaś 0,042–0,224 ($0,136 \pm 0,043$). Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w stężeniach apelininy-12 w grupie badanej między noworodkami płci męskiej i żeńskiej w zależności od ciężkości zakażenia. Stężenia badanego hormonu w obu grupach noworodków nie różniły się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) w zależności od sposobu ukończenia ciąży, w grupie badanej – od występowania niedotlenienia okołoporodowego.

Zaobserwowano dodatnią korelację ($r = 0,4251$; $p = 0,017$) między stężeniem apelininy-12 a stężeniem prokalcytoniny w surowicy u noworodków z zakażeniem o lżejszym przebiegu (ryc. 2). Takich zależności nie stwierdzono między stężeniem apelininy-12 a stężeniem CRP ($r = -0,031$; $p = 0,855$), d-dimerów ($r = -0,2137$; $p = 0,427$) oraz glikemią ($r = 0,2431$; $p = 0,141$).

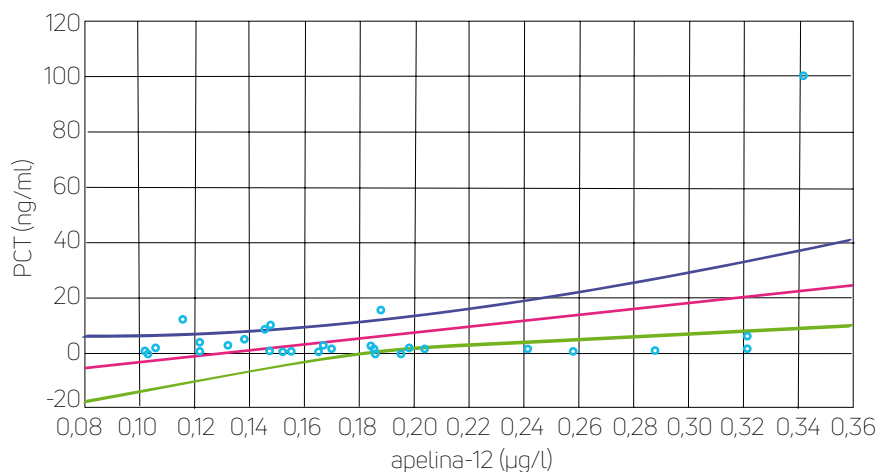
DYSKUSJA

W wykonanych badaniach, uznając apelinę-12 za prozapalny czynnik uwalniany przez adipocyty, wykazano, że we wczesnych zakażeniach następuje istotne zwiększenie jej stężenia. Potwierdzono w ten sposób obserwacje, które poczynili Gad i wsp. w zakresie bardzo istotnych zmian stężeń tego hormonu pod wpływem wczesnego zachorowania na sepsę noworodka donoszonego [19]. Podobnych obserwacji dokonali Chen i wsp. w sepsie u osób dorosłych, stwierdzili oni wyższe stężenia apelininy u chorych niż u zdrowych oraz we wstrząsie septycznym w porównaniu z pacjentami bez tego powikłania sepsy [21]. Wyniki badań, które

przeprowadzili Gad i wsp., były pierwszą próbą oceny stężeń apelininy-12 w surowicy u noworodków z sepsą oraz określeniem jej wartości diagnostycznej w rozpoznawaniu tego ciężkiego zakażenia. Autorzy ci stwierdzili ośmiokrotnie wyższe stężenia apelininy u noworodków z sepsą w porównaniu ze zdrowymi noworodkami, a także dodatnią korelację między wartościami apelininy a stężeniem CRP i mleczanów [19]. W badaniach własnych wprawdzie nie wykazano tak dużych różnic w stężeniach apelininy-12 między chorymi a zdrowymi noworodkami, jednak różnica między grupami była wysoce statystycznie istotna, a ciężkość zakażeń nie miała większego znaczenia dla wzrostu stężeń apelininy w surowicy. Udowodniono również znaczny wzrost wartości tego hormonu w miejscowych zakażeniach wczesnych, przebiegających bez bakteriemii i zaburzeń czynności życiowych. Na ten temat brak jest publikowanych danych. Gad i wsp. wykazali dwukrotnie wyższe stężenie apelininy w przypadkach wczesnej sepsy potwierdzonej wyizolowaniem bakterii z krwi niż u septycznych noworodków z jałowym posiewem krwi [19]. W badaniach własnych nie było sepsy niepotwierdzonej badaniem mikrobiologicznym. Dodatnia korelacja między stężeniem apelininy-12 a prokalcytoniną w zakażeniach o lżejszym przebiegu może sugerować ważną rolę, jaką ten hormon odgrywa nie tylko jako regulator gospodarki węglowodanowej, metabolizmu kości czy angiogenezy, ale również jako aktywny uczestnik reakcji zapalnych będących poważnym stresem dla noworodka, niezależnie od ich etiologii, rozległości i nasilenia. W przyszłości ten hormon mógłby stanowić dodatkowy biomarker zakażeń. Na podstawie wyników badań własnych należy sądzić, że wyższe stężenia apelininy-12 mogą być jednym z objawów nieprawidłowości metabolicznych, takich jak: kwasica, zaburzenia glikemii, zmiany stężeń elektrolitów, hiperbilirubinemia, występujących często w przebiegu wczesnych zakażeń [20].

Znany jest udział apelininy-12 w aktywowaniu mechanizmów immunologicznych [12, 13]. Apelina hamuje syntezę klasycznych cytokin prozapalnych, czyli TNF α (który

Ryc. 2. Dodatnia korelacja między stężeniem apelininy-12 a stężeniem prokalcytoniny w grupie Ib.



zwiększa ekspresję molekuł adhezyjnych na powierzchni komórek endotelialnych oraz nasila syntezę endoteliny-1) oraz IL-6, a także zmniejsza aktywność chemotaktyczną komórek immunokompetentnych. Można przypuszczać, że jako produkt tkanki tłuszczowej, biorący udział w procesach zapalnych, może, podobnie jak inne adipokiny, aktywować proliferację limfocytów T i monocytów oraz nasilać fagocytozę przez makrofagi [22]. Apelina-12 jest czynnikiem przeciwzakrzepowym, hamującym aktywację, sekrecję i agregację płytek krwi [23]. W badaniach doświadczalnych udowodniono, że dożylnie podanie tej substancji zapobiega zakrzepicy, ale jednocześnie indukuje masywne krwawienie [23]. Wykazano również, że w przypadkach wstrząsu krwotocznego wywołanego przez uraz wielonarządowy przebiegający z wysokim stężeniem TNF α podanie apeliny zmniejsza jego syntezę [24]. Autorzy tych badań eksperymentalnych uważają apelinę za nowy środek leczniczy, możliwy do zastosowania w przyszłości u ludzi, pod warunkiem podania go przed podjęciem zabiegów resuscytacyjnych. Na ten temat nie opublikowano jeszcze wyników badań prowadzonych u dzieci, mimo iż u noworodków z zakażeniem częstym powikłaniem są zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy, nie zawsze ujawniające się klinicznie zakrzepicą i krwawieniami [20]. Według współczesnej wiedzy neonatologicznej są niezbędne dalsze badania, w tym długofalowe, które umożliwią ocenę, czy zaistniałe zmiany hormonalne u chorych noworodków mogą mieć znaczenie dla dalszego ich rozwoju.

WNIOSKI

Wczesne zakażenia – zarówno o ciężkim, jak i lżejszym przebiegu – u eutroficznych noworodków donoszonych, niezależnie od ich płci, niedotlenienia okołoporodowego oraz typu porodu sprzyjają zwiększeniu stężenia apeliny-12.

Oznaczanie stężeń apeliny-12 u donoszonych noworodków chorych na wczesne zakażenia bez bakteriemii i niewydolności oddechowej i/lub krążeniowej może być przydatne w rozpoznawaniu tego rodzaju zakażeń z uwagi na istotną zależność między stężeniami apeliny-12 a stężeniami prokalcytoniny.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

- Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y i wsp. Isolation and characterization of novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochim Biophys Res Commun* 1998;251(2):471–476 [doi: 10.1006/bbrc.1998.9489].
- Kalea AZ, Battle D. Apelin and ACE2 in cardiovascular disease. *Curr Opin Invest Drugs* 2010;11(3):273–282.
- Siemińska L. Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Endokrynol Pol* 2007;58(4):330–342.
- Wang G, Anini Y, Wei W i wsp. Apelin: A new enteric peptide, localization in the gastrointestinal tract, ontogeny and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004;145(3):1342–1348 [doi: 10.1210/en.2003-1116].
- Busch R, Strohbach A, Pennewitz M i wsp. Regulation of the endothelial apelin/APJ system by hemodynamic fluid flow. *Cell Signal* 2015;27(7):1286–1296 [doi: 10.1016/j.cellsig.2015.03.011].
- Kumar P, Ashokan A, Aradhyam GK. Apelin binding to human APJ receptor leads to biased signaling. *Biochim Biophys Acta* 2016;1864(12):1748–1756 [doi: 10.1016/j.bbapap.2016.09.012].
- Kasai A, Ishimaru Y, Kinjo T i wsp. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2010;30(11):2182–2187 [doi: 10.1161/atvbaha.110.209775].
- Yue P, Jin H, Aillaud M i wsp. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(1):59–67 [doi: 10.1152/ajpendo.00385.2009].
- Ba HJ, Chen HA, Su Z i wsp. Association between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS One* 2014;9(1):e86577 [doi: 10.1371/journal.pone.0086577].
- Reaux-le-Goazigo A, Alvear-Perez Z, Zizzari Z i wsp. Cellular localization of apelin and its receptor in the anterior pituitary: evidence for a direct stimulatory action of apelin on ACTH release. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(1):7–15 [doi: 10.1152/ajpendo.00521.2005].
- Malamitsi-Puchner A, Gourgiotis D, Boutsikou M i wsp. Circulating apelin concentrations in mother/infant pair at term. *Acta Paediatr* 2007;96(12):1751–1754 [doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00565.x].
- Luo K, Long H, Xu B, Luo Y. Apelin attenuates postburn sepsis via a phosphatidylinositol 3-kinase/protein B dependent mechanism: A randomized animal study. *Int J Surg* 2015;21:22–27 [doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.072].
- Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M i wsp. Apelin, the natural ligand of the orphan seven transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2000;74(24):11972–11976 [doi: 10.1128/JVI.74.24.11972-11976.2000].
- Visser YP, Walthers FJ, Laghmani el H i wsp. Apelin attenuates hypoxic lung and heart injury in neonatal rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(10):1239–1250 [doi: 10.1164/rccm.200909-1361OC].
- Briana DD, Boutsikou M, Boutsikou T, Malamitsi-Puchner A. Associations of novel adipocytokines with bone biomarkers in intrauterine growth-restricted fetuses/neonates at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(10):984–988 [doi: 10.3109/14767058.2013.852533].
- Cekmez F, Pirgon O, Aydemir G i wsp. Correlation between cord blood apelin and IGF-1 levels in retinopathy of prematurity. *Biomar Med* 2012;6(6):821–825 [doi: 10.2217/bmm.12.82].
- Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P i wsp. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol* 2014;92(1):2–20 [doi: 10.1111/aos.12049].
- Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O i wsp. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine* 2011;56(2):387–391 [doi: 10.1016/j.cyt.2011.06.007].
- Gad GI, Ismail RI, El-Masry SA, Gouda HR. Serum apelin in early-onset neonatal sepsis: is it diagnostic. *J Neonatal Perinatal Med* 2014;7(3):207–212 [doi: 10.3233/NPM-14814014].
- Maldonado YA, Nizet V, Klein JO et al. Current concepts of infections of fetus and newborn infant. [W:] *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Ed. JS Remington JO Klein. Saunders Co Elsevier; Philadelphia 2016, pp. 3–23.
- Chen XY, Liu XM, Feng LL, Tang CS. Changes and clinical significance of serum apelin in patients with severe sepsis and septic shock. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2008;30(2):131–135.
- Kilroy GE, Foster SJ, Wu X i wsp. Cytokine profile of human adipose-derived cells: Expression of angiogenic, hematopoietic and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol* 2007;212(3):702–709 [doi: 10.1002/jcp.21068].
- Adam F, Khatib AM, Lopez JJ i wsp. Apelin: an antithrombotic factor that inhibits platelet function. *Blood* 2016;127(7):908–920 [doi: 10.1182/blood-2014-05-578781].
- Soliman A, Arafah M. Apelin protect against multiple organ injury following hemorrhagic shock and decrease the inflammatory response. *Int J Basic Med Res* 2015;5(3):195–199 [doi: 10.4103/2229-516X.165377].