

Predictive value of nucleated red blood cells count in cord blood of newborn

SAN Kazemi* A Mohammadzadeh** N Mousavinasab*** HR Amirmoghaddami ****

* Assistant professor of pediatrics, Zanjan University of Medical Sciences, zanjan, Iran

** Pediatrician

*** Assistant professor of statistic, Zanjan University of Medical Sciences, zanjan, Iran

**** Doctor of clinical laboratory

***Abstract**

Background: The screening of infants who need to be admitted immediately following birth but without application of invasive procedures is of prime importance.

Objective: The aim of this study was to evaluate the value of nucleated red blood cells (nRBCs) count of cord blood in predicting the need for admission to NICU or neonatal ward.

Methods: This was a case-control study performed on 100 live, newly born full-term infants (70 healthy infants and 30 infants admitted to NICU or neonatal ward) at Vali-e-Asr Hospital of Zanjan (Iran) in 2005. Umbilical cord blood was collected at delivery time to measure the nRBCs count. Data were collected through questionnaires and further analyzed by SPSS using chi square and Mann-Whitney Tests.

Findings: The mean nRBCs counts in admitted neonates (case group) and healthy infants (control group) failed to show a statistically significant difference however, by omitting the cases for whom negative nRBCs counts were reported, a significant difference between two groups was observed. The number of abnormal nRBCs, the mean number of abnormal nRBCs, and the number of absolute abnormal nRBCs ($nRBCs > 1000$) in cord blood of the case group were significantly higher than those in control group. The sensitivity and specificity of nRBCs count were 33.3% and 100%, respectively.

Conclusion: Although the nRBCs count alone could not be considered as an ideal screening tool for those group of neonates with clinical complications however, it seems that the nRBCs count could be a helpful diagnostic parameter in predicting a need for admission

Keywords: Nucleated Red Blood Cells, Erythrocytes, Neonate, Cord blood, NICU

Corresponding Address: Vali-E- Asr- hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Email: san_kazemi@yahoo.com

Tel: +98 912-3205392

Received: 2007/11/10

Accepted: 2008/05/26

ارزش شمارش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار خون بند ناف نوزادان در پیش‌گویی نیاز به بسترهای

دکتر سید علی نقی کاظمی*

دکتر ایرج صالح محمدزاده** دکتر نورالدین موسوی نسب*** دکتر حمیدرضا امیرمقدمی****

* استادیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی زنجان

** متخصص کودکان

*** استادیار آمار حیاتی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

**** دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی

آدرس مکاتبه: زنجان، میدان ول عصر، بیمارستان ولی‌عصر(عج)، گروه کودکان، تلفن: ۰۹۱۲-۳۲۰۵۳۹۲ Email: san_kazemi@yahoo.com تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۶

چکیده*

زمینه: غربال‌گری نوزادان از نظر نیاز به بسترهای بلافارسله بعد از تولد، بدون اقدام‌های تهاجمی از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین ارزش شمارش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار خون بند ناف نوزادان تازه متولد شده جهت پیش‌گویی نیاز به بسترهای انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد - شاهدی بر روی ۱۰۰ نوزاد تازه متولد شده رسیده (۷۰ نوزاد سالم و ۳۰ نوزاد بیمار بسترهای) در بیمارستان ولی‌عصر شهر زنجان در سال ۱۳۸۴ انجام شد. نمونه‌های خون بعد از کلامپ بند ناف نوزادان تهیه و در یک آزمایشگاه بررسی شدند. داده‌ها با آزمون‌های آماری محدود کاری و من ویتنی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: از ۱۰۰ نوزاد مورد بررسی ۵۷٪ دختر و ۴۳٪ پسر بودند. میانگین شمارش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در نوزادان گروه مورد $8/۹۰ \pm 11/۰۸$ (با دامنه تغییرات صفر تا ۴۲) و در گروه شاهد $3/2 \pm 0/۳$ (با دامنه تغییرات صفر تا ۸) بود. تغییرات شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در نوزادان گروه مورد از صفر تا ۷۴۳۶ عدد و در گروه شاهد از صفر تا ۱۲۲۴ عدد متغیر بود. میزان حساسیت و اختصاصی بودن تعداد بیشتر از ۱۰ عدد گلوبول قرمز هسته‌دار در افتراق نوزادان گروه مورد و شاهد از یکدیگر به ترتیب $33/۳\%$ و 100% بود.

نتیجه‌گیری: اگرچه شمارش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار خون بند ناف به تنها برای غربال‌گری نوزادان مشکل‌دار کافی نیست، اما به نظر می‌رسد می‌تواند در پیش‌گویی نیاز نوزادان به بسترهای کمک کننده باشد.

کلیدواژه‌ها: گلوبول‌های قرمز هسته‌دار، گلوبول‌های قرمز، نوزاد، خون بند ناف، بخش مراقبت‌های ویژه

مقدمه*

در خون کودکان بزرگ‌تر دیده می‌شوند.^(۱) وجود بیماری‌های که شمارش لوکوسیت‌ها را به طور چشمگیری تحت تأثیر قرار می‌دهند، سبب می‌شود که گلوبول‌های قرمز هسته‌دار به صورت کاذب بالا یا پایین گزارش شوند.^(۲) درصد بالای گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در جفت نوزاد رسیده، یافته‌های غیراختصاصی است و می‌تواند نشان دهنده هیپوکسی جنینی حاد یا مزمن، دیابت مادر، آنمی جنینی یا عفونت‌های داخل رحمی باشد.^(۳) آسفیکسی حاد شایع‌ترین علت در بین این موارد است.^(۱)

غربال‌گری نوزادان از نظر نیاز به بسترهای بلافارسله بعد از تولد با روش‌های کم هزینه غیر تهاجمی و با حساسیت و ویژگی بالا، از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است. بنابراین، نیاز به آزمایش ساده، ارزان و قابل انجام در همه جا احساس می‌شود. گلوبول‌های قرمز هسته‌دار، اریتروسیت‌های غالب در رویان هستند که با افزایش سن حاملگی به صورت پیشروندهای از تعداد آنها کاسته می‌شود، به نحوی که تا ۱۲ هفتگی کمتر از ۲ درصد از گلوبول‌های قرمز در گردش را تشکیل می‌دهند و به ندرت

ویژه نوزادان به عنوان گروه مورد و ۷۰ نوزاد رسیده سالم به عنوان گروه شاهد انجام شد. نوزادان بدون هیچ شرط خاصی و به صورت سرشماری تا تکمیل حجم نمونه وارد مطالعه شدند. پس از اخذ رضایت از والدین و پر کردن پرسشنامه، یک نمونه از خون بند ناف کلامپ شده تمام نوزادان تازه متولد شده تهیه و جهت شمارش کامل سلول‌های خون و بررسی اسمیر خون محیطی به آزمایشگاه ارسال شد. نمونه‌های اسمیر شده توسط یک دکتر علوم آزمایشگاهی قرائت گردید و شمارش کامل سلول‌های خون توسط دستگاه شمارش گر الکترونیکی Sysmex KX21 ساخت شرکت ژاپن انجام شد. با توجه به عدم ارائه شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار توسط آزمایشگاه، تعداد آنها به صورت زیر محاسبه گردید.

$$\text{تعداد nRBC} = \frac{\text{تعداد لکوسیت} \times \text{تعداد لکوسیت‌ها}}{100}$$

عدد ۱۰ به عنوان آستانه تعیین موارد غیرطبیعی تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار به ازای صد عدد لکوسیت و عدد ۱۰۰۰ به عنوان آستانه تعیین موارد غیرطبیعی شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در نظر گرفته شد.^(۵-۹) داده‌ها با نرم افزار SPSS 11.5 و آزمون‌های آماری من ویتنی و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

*یافته‌ها:

از ۱۰۰ نوزاد مورد بررسی ۵۷ درصد دختر و ۴۳ درصد پسر بودند. دو گروه از نظر جنس، وزن و روش زایمان مشابه بودند. میانگین آپگار در دقیقه اول در دو گروه یکسان، ولی در دقیقه پنجم اختلاف معنی‌دار داشت (به ترتیب $p=0.001$ و $p=0.001$).^(۱۰)

میانگین شمارش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در نوزادان گروه بیمار $11/0.8 \pm 8/9.0$ (با دامنه تغییرات صفر تا ۴۲) و در گروه سالم $2/0.3 \pm 2/0.57$ (با دامنه تغییرات صفر تا ۸) عدد بود. میانه تعداد گلوبول‌های

در مطالعه‌های متعدد میزان متوسط گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در چند ساعت اول زندگی نوزاد رسیده سالم در حدود ۵۰۰ عدد در میلی‌متر مکعب بوده و مقادیر بالای ۱۰۰۰ عدد غیرطبیعی در نظر گرفته شده است.^(۹-۱۳) نوزادان پس ازموعد از این قاعده مستثنی بوده و شمارش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در آنها در مقایسه با نوزادان رسیده بیشتر است.^(۱۰-۱۳) نوزادان نارس ممکن است به طور طبیعی تا ۱۰۰۰۰ عدد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار داشته باشند.^(۱) محدودیت رشد داخل رحمی، پرفشاری خون در مادر، پره اکلامپسی، سیگار کشیدن مادر، ایزوایمیونیزاسیون Rh و دیابت مادری عارضه دار شده با افزایش سطوح اریتروپویتین بند ناف، باعث افزایش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در نوزاد می‌شوند.^(۱۴-۱۹) محدودیت رشد داخل رحمی یک تظاهر شایع هیپوکسی مزمن است و تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در نوزادان رسیده و نارس دارای محدودیت رشد تا دو برابر شیرخواران قادر محدودیت رشد است.^(۲۰-۲۳) ممکن است شمارش سلولی تا ۱۰ عدد در میلی‌لیتر با وحامت جریان خون شریانی و وریدی جنین نیز افزایش یابد.^(۲۴-۲۵) لذا ۱ تا ۲ درصد از نوزادان سالم، دارای افزایش بدون علت گلوبول‌های قرمز هسته‌دار هستند.^(۱۱) نحوه برخورد در نوزادان و اطمینان خاطر از این که کدام نوزاد نیازمند انجام اقدام‌های تهاجمی تشخیصی و درمانی است، همواره جزء دغدغه‌های جدی پزشکان بوده و باعث بستری‌های بی‌مورد و یا ترجیص زود هنگام نوزادن می‌شود. لذا، این مطالعه به منظور تعیین ارزش شمارش گلوبول‌های قرمز هسته‌دار خون بند ناف نوزادان تازه متولد شده جهت پیش‌گویی نیاز به بستری در بخش‌های نوزادان یا مراقبت‌های ویژه انجام شد.

*مواد و روش‌ها:

این مطالعه مورد - شاهدی در سال ۱۳۸۴ در بیمارستان ولی عصر شهر زنجان بر روی ۳۰ نوزاد رسیده بستری در بخش‌های نوزادان و مراقبت‌های

جدول ۲- مقایسه موارد طبیعی و غیرطبیعی شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در خون بند ناف نوزادان مورد مطالعه

جمع		طبیعی (کمتر یا مساوی ۱۰۰۰)		غیر طبیعی (بیشتر از ۱۰۰۰)		گلوبول‌های قرمز هسته‌دار	گروه
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۱۰۰	۳۰	۵۶/۷	۱۷	۴۳/۳	۱۳	مورد	
۱۰۰	۷۰	۹۷/۱	۶۸	۲/۹	۲	شاهد	
۱۰۰	۱۰۰	۸۵	۸۵	۱۵	۱۵	جمع	

*بحث و نتیجه گیری:

این پژوهش نشان داد که تعداد موارد غیر طبیعی گلوبول‌های قرمز هسته‌دار و نیز موارد غیر طبیعی شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در خون بند ناف نوزادان بستری شده به طور معنی‌داری بیشتر از نوزادان سالم بود. در مطالعه‌ای در کشور ترکیه بر روی ۶۹ نوزاد پرخطر، تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار اولیه در نوزادان گروه شاهد کمتر از نوزادان گروه پرخطر بود ($p=0.002$) و تفاوت معنی‌داری بین تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار نوزادان با پیش‌آگهی وجود داشت ($p=0.038$). آنها چنین نتیجه گیری کردند که تعیین تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار می‌تواند در پیش‌بینی کوتاه مدت وضعیت تکامل نوزاد مفید باشد.^(۲۳) این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارد. مطالعه‌ای در آمریکا نشان داد که میانگین تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در خون بند ناف نوزادان مشکل‌دار بیشتر است.^(۲۴) مطالعه دیگری در آمریکا نشان داد که نوزادان کم وزن برای سن حاملگی که تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار نمونه خون آنها طی ۶ ساعت اول بعد از تولد بالا بود، بیشتر از سایر نوزادان به تهویه مکانیکی یا داروهای حفظ کننده فشارخون نیاز پیدا کردند.^(۲۵) دولبرگ و همکاران دریافتند که شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار موجود در خون نوزادان علامت‌دار دچار سندروم آسپیراسیون مکونیوم به طور معنی‌داری بیشتر از نوزادان دچار آسپیراسیون مکونیوم

قرمز هسته‌دار گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت، اما پس از حذف مواردی که تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار آنها صفر گزارش شده بود، تفاوت این میانه بین دو گروه معنی‌دار شد. تعداد موارد غیر طبیعی گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($p<0.001$). میزان حساسیت و ویژگی تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار بیشتر از ۱۰ در افتراق نوزادان گروه مورد و شاهد از یکدیگر به ترتیب $33/3$ و $100/100$ درصد بود که با حذف موارد شمارش صفر گلوبول‌های قرمز هسته‌دار، میزان حساسیت به ۶۵ درصد افزایش یافت (جدول شماره ۱).

جدول ۱- مقایسه موارد طبیعی و غیر طبیعی گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در خون بند ناف نوزادان مورد مطالعه

جمع		طبیعی (کمتر یا مساوی ۱۰۰۰)		غیر طبیعی (بیشتر از ۱۰۰۰)		گلوبول‌های قرمز هسته‌دار	گروه
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۱۰۰	۳۰	۶۶/۷	۲۰	۳۳/۳	۱۰	مورد	
۱۰۰	۷۰	۱۰۰	۷۰	۰	۰	شاهد	
۱۰۰	۱۰۰	۹۰	۹۰	۱۰	۱۰	جمع	

تغییرات شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در نوزادان گروه شاهد بین صفر تا ۱۲۲۴ عدد و در نوزادان گروه مورد بین صفر تا ۷۴۳۶ عدد متغیر بود. مقایسه موارد غیر طبیعی شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار ($nRBC>1000$) در خون بند ناف نوزادان دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p<0.001$). میزان حساسیت و ویژگی حد شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در افتراق نوزادان گروه مورد و شاهد به ترتیب $97/1$ و $43/3$ درصد بود که با حذف موارد شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار، میزان حساسیت به ۶۵ درصد افزایش یافت (جدول شماره ۲).

4. Young SA, Crocker DW. Occult congenital syphilis in macerated stillborn fetuses. *Arch Pathol Lab Med* 1994 Jan; 118(1):44-7
5. Naeye RL, Localio AR. Determining the time before birth when ischemia and hypoxemia initiated cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 1995 Nov; 86(5):713-9
6. Green DW, Mimouni G. Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1990 Jan; 166(1):129-31
7. Phelan JP, Ahn MO, Korst LM, Martin GI. Nucleated red blood cells: a marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol* 1995 Nov; 173(5):1380-4
8. Hanion-Lundberg KM, Kirby RS, Gandhi S, Broekhizen FF. Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jun; 176(6): 1149-54
9. Green DW, Hendon B, Mimouni FB. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Pediatrics* 1995 Sep; 96(3pt 1): 475-8
10. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, et al. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Dec; 181(6): 1500-5
11. Axt R, Ertan K, Hendrik J, et al. Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term and post-term neonates. *J Perinat Med* 1999; 27(5): 376-81
12. Simpson JL, Elias S. Isolating fetal cells from maternal blood. Advances in prenatal diagnosis through molecular. *JAMA* 1993 Nov; 270(19):2357-61
13. Forestier F, Daffos F, Catherine N, et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991 Jun 1; 77(11): 2360-3
14. Maier RF, Bohme K, Dudenhausen JW,

بدون علامت و نوزادان سالم بود.^(۲۵) فرنز و همکاران نیز معتقدند که تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در زمان تولد در پیش‌بینی شدت خفگی حین زایمان و پیش‌آگهی نوزاد طی یک دوره کوتاه مفید می‌باشد.^(۲۶) منیبور و همکاران بیان داشته‌اند که افزایش تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار می‌تواند به تنها‌ی پیش‌گویی کننده پیش‌آگهی بد نوزادان دچار محدودیت رشد در حین زایمان باشد.^(۲۷)

بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که غیرطبیعی بودن تعداد یا شمارش مطلق گلوبول‌های قرمز هسته‌دار، گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در خون بند ناف نوزادان، می‌تواند در پیش‌گویی نیاز نوزادان به بستری کمک کند. لذا، پیشنهاد می‌شود در کشورهای در حال توسعه، پزشکان عمومی در مراکز روستاوی با بررسی گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در موارد مشکوک، نسبت به تصمیم‌گیری برای ارجاع نوزادان اقدام نمایند. در مراکز بیمارستانی نیز با بررسی گلوبول‌های قرمز هسته‌دار می‌توان از هرگونه احتمال اندک در خصوص پنهان ماندن مشکل نوزادان پیش‌گیری کرد.

به نظر می‌رسد انجام مطالعه گستره‌ای به منظور تعیین میزان حساسیت و ویژگی شمارش مطلق و نیز تعداد گلوبول‌های قرمز هسته‌دار در پیش‌بینی نیاز نوزادان تازه متولد شده به بستری لازم باشد.

*مراجع:

1. Hermansen MC. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 May; 84(3): 211-5
2. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979 Jul; 95(1):89-98
3. Altshuler G. Some placental considerations related to neurodevelopmental and other disorders. *J Child Neurol* 1993 Jan; 8(1):78-94

- Obladen M. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 1993 Apr; 81(4): 575-80
15. Ruth V, Widness JA, Clemons G, Raivio KO. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr* 1990 Jun; 116(6): 950-4
16. Mamopoulos M, Bill H, Tsantali C, et al. Erythropoietin umbilical serum levels during labor in women with pre-eclampsia, diabetes, and preterm labor. *Am J Perinatol* 1994 Nov; 11(6): 427-9
17. Varvarigou A, Beratis NG, Makri M, Vagenakis AG. Increased levels and positive correlation between erythropoietin and hemoglobin concentrations in newborn children of mothers who are smokers. *J Pediatr* 1994 Mar; 124(3): 480-2
18. Voutilainen PE, Widness JA, Clemons GK, et al. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh- immunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Feb; 160(2): 429-34
19. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ, et al. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan; 168 (1 pt 1): 88-94
20. Leikin E, Verma U, Klein S, Tejani N. Relationship between neonatal nucleated red blood cell counts and hypoxicischemic injury. *Obstet Gynecol* 1996 May; 87(3): 439-43
21. Bernstein PS, Minior VK, Divon MY. Neonatal nucleated red blood cell counts in small-for-gestational-age fetuses with abnormal umbilical artery Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Nov; 177 (5):1079-84
22. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, et al. Neonatal nucleated red blood cell counts in growth-restricted fetuses: relationship to arterial and venous Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jul; 181(1):190-5
23. Vatansever U, Acunaş B, Demir M, et al. Nucleated red blood cell counts and erythropoietin levels in high-risk neonates. *Pediatr Int* 2002 Dec; 44(6): 590-5
24. Minior VK, Shatzkin E, Divon MY. Nucleated red blood cell count in the differentiation of fetuses with pathologic growth restriction from healthy small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2000 May; 182(5):1107-9
25. Dollberg S, Livny S, Mordechayev N, Mimouni FB. Nucleated red blood cells in meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 2001 Apr; 97(4):593-6
26. Ferns SJ, Bhat BV, Basu D. Value of nucleated red blood cells in predicting severity and outcome of perinatal asphyxia. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004 Oct; 47(4): 503-5