

ارتباط الگوی ضربان قلب جنین با تعداد گلبول‌های قرمز هسته‌دار در خون بند ناف هنگام تولد

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۲/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۷/۲۱

چکیده

شیرین نیرومنش*

مریم محبی

گروه زنان- زایمان، پره ناتال

بیمارستان میرزا کوچک‌خان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: در مطالعات قبلی ارتباط احتمالی بین افزایش گلبول‌های قرمز هسته‌دار با مدت و شدت آسفیکسی مطرح شده است. هدف مطالعه بررسی ارتباط بین الگوی ضربان قلب جنین با تعداد گلبول‌های قرمز هسته‌دار خون بندناف هنگام تولد می‌باشد. **روش بررسی:** در یک مطالعه مقطعی، توصیفی-تحلیلی، ۳۲۲ خانم حامله با جنین ترم و سالم کاندید ختم حاملگی مورد بررسی قرار گرفتند. برای تمام بیماران در طول لیبر پایش خارجی ضربان قلب جنین (FHR) به‌طور مداوم صورت گرفت. براساس آنالیز الگوی FHR جنین به دو گروه با الگوی طبیعی (شاهد) و یا حداقل یک الگوی غیرطبیعی (عدم وجود beat to beat variability- عدم وجود acceleration مناسب- وجود افت قلب جنین از هر نوع آن) تقسیم شدند. بلافاصله پس از زایمان خون بند نافی از نظر تعداد گلبول‌های قرمز هسته‌دار (NRBC) و PH بررسی شد و به‌صورت جداگانه ثبت و بین دو گروه مقایسه شد. **یافته‌ها:** میانگین تعداد NRBC خون بند نافی نوزاد در الگوهای غیرطبیعی Early deceleration، Variable deceleration، Late deceleration، Prolonged deceleration و Early deceleration نسبت به گروه شاهد به‌میزان معنی‌داری افزایش داشت (به ترتیب $11/58 \pm 5/366$ و $4/11 \pm 9/13$ در برابر $1/93 \pm 1/790$ ، $p < 0/0001$). همچنین میانگین تعداد NRBC خون بند نافی نوزاد در صورت نبود Acceleration یا نبود Beat to Beat variability در مقایسه با گروه شاهد به‌میزان معنی‌داری بالاتر بود. (به ترتیب $10/73 \pm 5/07$ و $13/73 \pm 3/58$ در برابر $1/47 \pm 2/50$ ، $p < 0/0001$). ارتباط معکوس و معنی‌داری بین آپگار دقیقه پنج و pH خون بندناف با تعداد NRBC خون طناب نافی نوزاد، برقرار بود. **نتیجه‌گیری:** احتمالاً هیپوکسی جنین مسبب افزایش NRBC خون بند نافی نوزادان و الگوی غیرطبیعی FHR می‌باشد.

کلمات کلیدی: عفونت اداری، نوزاد، زردی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان استاد نجات‌اللهی، بیمارستان میرزا کوچک‌خان
تلفن: ۸۸۹۰۴۱۷۲
email: shirin.niroomanesh@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های مزمن، استرس حادی که منجر به آزاد شدن NRBCها از مغز استخوان می‌شود و هیپوکسی پس از تولد می‌باشد. افزایش بیش از حد آن می‌تواند بدون علت نیز باشد. زمانی که افزایش تعداد NRBC به دنبال آسفیکسی حاد یا تحت حاد ایجاد می‌شود، مقدار این افزایش نشان‌دهنده عملکرد، شدت و طول مدت آسفیکسی می‌باشد. با این حال همپوشانی وسیعی بین مقدار NRBC پس از آسفیکسی حاد، تحت حاد و یا مزمن وجود دارد. آسفیکسی با هر مدت زمانی همیشه باعث افزایش تعداد NRBCها نشده و در مواردی که آسفیکسی وجود ندارد میزان NRBC در حد بسیار زیادی افزایش داشته است. بنابراین نباید به تعداد NRBC به‌عنوان تنها عامل تعیین‌کننده شدت و طول مدت آسفیکسی داخل رحم توجه کرد.^۱ همچنین نشان داده شده که

گلبول‌های قرمز هسته‌دار (Nucleated Red Blood Cell (NRBC اریتروسیت‌های نابالغی هستند که به‌صورت اولیه در مغز استخوان جنین در پاسخ به اریتروپویتین تولید شده و به‌عنوان پیش‌ساز ریتیکولوسیت و اریتروسیت رسیده ذخیره می‌شوند.^۱ NRBC در خون محیطی نوزادان طبیعی تازه متولد شده سالم وجود دارد^۲ و در مدت کوتاهی پس از تولد از جریان خون پاک می‌شوند.^{۳-۵} محرک‌های حاد و مزمن بسیاری، باعث افزایش تعداد NRBCهای در گردش خون می‌شوند که این افزایش می‌تواند به‌علت افزایش فعالیت خون‌سازی و یا تخلیه سریع منابع ذخیره در مغز استخوان باشد.^۶ افزایش تعداد NRBC اغلب به‌علت پره ماچوریتی، افزایش خون‌سازی به دنبال

شمارش دستی (به صورت تعداد NRBC در هر یکصد گلبول سفید (WBC)) و اندازه گیری PH به صورت جداگانه جمع آوری می شد. آپگار دقیقه اول و پنج نوزاد ثبت می شد. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی از آزمون Student's t-test در نمونه های غیر وابسته از Independent Samples t-test و تست همبستگی پیرسون در نرم افزار SPSS ویراست ۱۲ استفاده به عمل آمد و $p < 0.05$ معنی دار بود.

یافته ها

در این مطالعه اطلاعات ۳۲۲ بیمار بررسی شد. میانگین (\pm SD) سن بیماران $25/84 \pm 4/68$ سال بود (حداقل ۱۷ و حداکثر ۳۹ سال). در مقایسه کلیه نمونه ها با موارد شاهد میانگین تعداد NRBC خون بند ناف نوزاد در الگوهای Variable deceleration، Late deceleration و Prolonged deceleration نسبت به گروه شاهد به میزان معنی داری افزایش داشت. ($11/88 \pm 4/406$ و $8/32 \pm 4/64$ و $10/58 \pm 5/366$ و $4/11 \pm 4/913$ در برابر $0/93 \pm 1/790$). میانگین تعداد NRBC خون بند ناف نوزاد در صورت نبود Acceleration یا نبود Beat to beat variability در مقایسه با گروه شاهد به میزان معنی داری بالاتر بود. ($10/73 \pm 5/07$ و $13/73 \pm 3/58$ در برابر $1/47 \pm 2/50$) (جدول ۱). با توجه به نتایج آزمون همبستگی مشخص ارتباط بین آپگار دقیقه پنج و pH خون بند ناف با تعداد NRBC خون طناب نافی نوزاد، از لحاظ آماری معنی دار بود ($p < 0.05$) (نمودارهای ۱ و ۲). با توجه به میزان $r = -0.612$ و $r = -0.850$ این ارتباط معکوس می باشد و به این صورت در دسته های با "ارزش متوسط" و "ارزش بالا" طبقه بندی شدند.

جدول-۱: مقایسه میانگین NRBC خون بند ناف در الگوهای ناهنجار و گروه شاهد

متغیرها	گروه شاهد	گروه مورد	p
تعداد	۱۵۹	۱۶۳	-
سن مادران (سال)	$26/16 \pm 4/954$	$25/52 \pm 4/382$	$0/23$
الگوی ناهنجار FHR			
*Late Deceleration	$11/88 \pm 4/406$	$0/93 \pm 1/790$	$0/0001$
*Variable Deceleration	$8/32 \pm 4/64$	$0/93 \pm 1/790$	$0/0001$
*Prolonged Deceleration	$10/58 \pm 5/366$	$0/93 \pm 1/790$	$0/0001$
*Early Deceleration	$4/11 \pm 4/913$	$0/93 \pm 1/790$	$0/0001$
*Acceleration نبود	$10/73 \pm 5/07$	$0/93 \pm 1/790$	$0/0001$
*Beat to beat variability نبود	$13/73 \pm 3/58$	$0/93 \pm 1/790$	$0/0001$

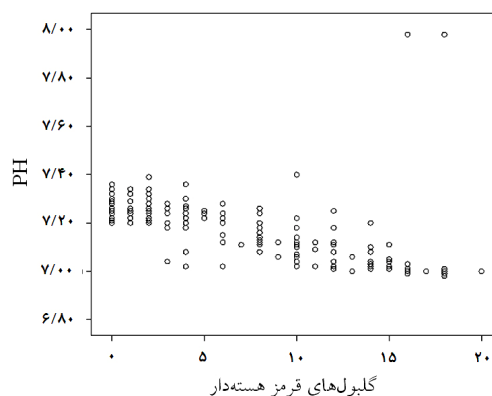
مقادیر براساس میانگین \pm انحراف معیار بیان شده. آزمون t-test و مقادیر $p < 0.05$ معنی دار است

شمارش NRBC با پیشرفت اسیدوز بند ناف و پیشرفت کاهش آپگار، افزایش می یابد.^{۹-۷} هدف از مونیترینگ ضربان قلب جنین Fetal Heart Rate (FHR) بررسی مداوم اکسیژناسیون جنین است.^{۱۰} در واقع ضربان قلب جنین با این هدف مونیتر می شود که بتوان هیپوکسی نوزادی را زودتر تشخیص داد و درمان نمود. بنابراین به نظر می رسد هیپوکسی جنین باعث افزایش NRBC خون بند ناف نوزادان و الگوی غیرطبیعی ضربان قلب جنین، می شود. با این حال ارتباط بین این دو متغیر در مطالعات کمی بررسی شده است.^{۱۱} هدف مطالعه بررسی ارتباط الگوی ضربان قلب جنین با تعداد NRBC خون بند ناف هنگام تولد می باشد.

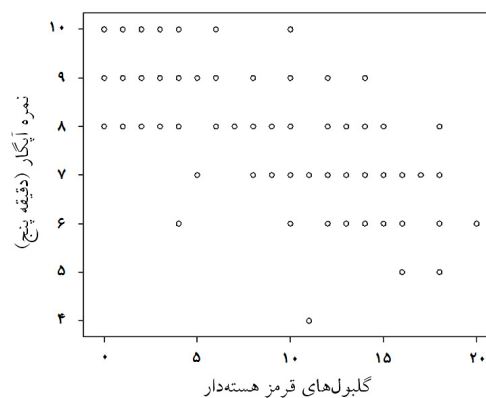
روش بررسی

پس از تأیید طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کمیته اخلاق پزشکی، ۳۲۲ بیمار حامله ترم، تک قلو، با سن حاملگی هنگام زایمان (براساس LMP یا سونوگرافی سه ماهه اول یا دوم) بزرگتر یا مساوی ۳۷ هفته و کوچکتر از ۴۱ هفته، کاندید ختم حاملگی از بین مراجعین بیمارستان میرزا کوچک خان در سال ۱۳۸۴ در یک مطالعه مقطعی و توصیفی-تحلیلی به صورت نمونه گیری آسان بررسی شدند. احتمال وجود آنومالی های کروموزومی یا مادرزادی جنینی نظیر دیابت، سندرم داون، سندرم TORCH، دیابت حاملگی (دیابت آشکار از قبل از حاملگی اثبات شده به وسیله آزمایش قند خون)، IUGR (وزن زیر صدک ۱۰٪ اثبات شده توسط سونوگرافی قبل از زایمان)، مصرف سیگار (مادر حامله که روزانه بیش از پنج نخ سیگار مصرف می کند)، پره اکلامپسی (فشار خون مادر بالاتر یا مساوی $140/90$ و پروتئینوری بزرگتر مساوی $+1$) موجب خروج بیمار از مطالعه می شد. در تمامی بیماران در طول لیبر یا حداکثر طول لیبر الگوی نوار قلبی جنین به طور مداوم ثبت می شد و بروز هرگونه ناهنجاری با ذکر نوع آن ثبت می گردید. بر اساس بروز یا عدم بروز ناهنجاری بیماران به دو گروه مورد (بروز هر یک از ناهنجاری ذیل) و شاهد (عدم وجود هر یک از این الگوها و وجود Beat to beat variability و وجود Acceleration مناسب) تقسیم می شدند. انواع ناهنجاری عبارت بودند از وجود افت در ضربان قلب جنین از هر نوع آن (Early, variable, late, prolonged deceleration) و عدم وجود Beat to beat variability یا Acceleration مناسب. بلافاصله پس از زایمان خون بندناف جهت اندازه گیری تعداد NRBC با

از گروه با Acceleration بالاتر است. ($10/73 \pm 5/07$) در برابر FHR در Acceleration نیز نشان داد که وجود Acceleration در Ferber ($1/47 \pm 2/50$) مطالعات دیگر نشان می‌دهد که Acceleration یکی از معیارهای قابل اعتماد سلامتی جنین است. طبیعی است که در نتایج نیز تعداد NRBC خون بند ناف نوزاد در دو گروه بدون Acceleration به میزان معنی‌داری از گروه با Acceleration بالاتر باشد. Ferber همچنین نشان داد که فقدان Accelerations به عنوان تنها ناهنجاری در FHR است که به صورت غیر وابسته می‌تواند افزایش NRBCها را در زمان تولد پیشگویی کند.^{۱۱} در پاسخ به هیپوکسی کبد جنین تولید اریتروپویتین را افزایش می‌دهد. از آنجایی که اریتروپویتین از جفت عبور نمی‌کند افزایش اریتروپویتین فقط در نتیجه هیپوکسی واقعی جنین می‌تواند باشد و منشا مادری ندارد. اریتروپویتین موجب تحریک سیستم خون‌ساز جنین می‌شود (در سه ماهه سوم عمدتاً مغز استخوان) که تولید RBC را افزایش دهد. از آنجایی که NRBCها می‌توانند شکل خود را از نظر اندازه و انبساط‌پذیری تغییر دهند، از مغز استخوان به داخل خون محیطی رها می‌شوند. البته یک فاصله زمانی بین بروز هیپوکسی و آزاد شدن NRBCها به داخل خون وجود دارد که بر اساس مطالعه Blackwell این رهایی با تاخیری بین ۱۲ تا ۲۴ ساعت صورت می‌گیرد و گذراست.^{۱۲} Ghosh نشان داد که ارتباط معنی‌دار منفی بین سطوح NRBC و درجه آپگار و PH شریان ناف برقرار است.^{۱۵} Fern نیز به نتایج مشابهی دست یافت و نشان داد که آپگار پائین، pH خون بندناف به خوبی با تعداد NRBC در ارتباط بود.^{۱۶} Minior نیز نشان داد در کودکان SGA که تعداد NRBC بالایی داشتند، به طور معنی‌داری pH شریان ناف پائین‌تری داشتند.^{۱۷} سایر مطالعات نیز نتایج مشابهی در بر داشتند.^{۱۸} (نتایج مطالعه ما نشان داد که ارتباط بین آپگار دقیقه پنج و pH خون بند ناف با تعداد NRBC خون بند ناف نوزاد، معنی‌دار است و با توجه به میزان $r = -0/612$ و $r = -0/850$) این ارتباط معکوس است و به ترتیب در دسته‌های با "ارزش متوسط" و "بالا" طبقه‌بندی می‌شود. لذا می‌توان گفت در انواع مختلف Deceleration یا عدم وجود Acceleration یا Beat to beat variability در FHR تعداد NRBCها افزایش می‌یابند. به نظر می‌رسد هیپوکسی جنین مسبب افزایش NRBC خون بندناف نوزادان و الگوی غیرطبیعی FHR، می‌باشد.



نمودار ۱: بررسی ارتباط بین pH با تعداد NRBC خون بند ناف نوزاد ($p < 0/05$)



نمودار ۲: ارتباط بین آپگار دقیقه پنج با تعداد NRBC خون بند ناف ($p < 0/05$)

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین تعداد NRBC خون بند ناف نوزاد در الگوهای Variable deceleration, Late deceleration, Prolonged deceleration و Early deceleration نسبت به گروه شاهد به میزان معنی‌داری افزایش می‌یابد. این نتایج مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه Ferber می‌باشد.^{۱۱} آنها نشان دادند که در انواع مختلف Decelerations تعداد NRBCها افزایش دارد. اگرچه مطابق الگوی نهایی که برای پیشگویی افزایش NRBCها در زمان تولد ارائه شده است، هیچ یک از انواع مختلف Decelerations ارتباط معنی‌داری نداشته‌اند. البته عدم اثبات رابطه بین انواع مختلف Decelerations و توان پیشگویی پیامد پری ناتال در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است.^{۱۳} همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین تعداد NRBC خون بند ناف نوزاد در گروه بدون Acceleration به میزان معنی‌داری

References

1. Sills RH, Hadley RA. The significance of nucleated red blood cells in the peripheral blood of children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5: 173-7.
2. Miller DR, Baehner RL. Blood diseases of infancy and childhood. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1995.
3. HS I. Morphologic and quantitative study of blood corpuscles in the newborn period. *Am J Dis Child* 1924; 27: 473-515.
4. Naeye RL, Localio AR. Determining the time before birth when ischemia and hypoxemia initiated cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 713-9.
5. Oski FA, Naiman JL. Normal blood values in the newborn period. Hematologic problems in the newborn. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1972. p. 1-30.
6. Hermansen MC. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 211-5.
7. De Waele M, Foulon W, Renmans W, Segers E, Smet L, Jochmans K, et al. Hematologic values and lymphocyte subsets in fetal blood. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 742-6.
8. Simpson JL, Elias S. Isolating fetal cells from maternal blood. Advances in prenatal diagnosis through molecular technology. *JAMA* 1993; 270: 2357-61.
9. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, Oh W, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981; 67: 637-42.
10. King T, Parer J. The physiology of fetal heart rate patterns and perinatal asphyxia. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14: 19-39.
11. Ferber A, Grassi A, Akyol D, O'Reilly-Green C, Divon MY. The association of fetal heart rate patterns with nucleated red blood cell counts at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1228-30.
12. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, Gatti MG, Massafra C, Agosta R, et al. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1500-5.
13. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996; 334: 613-8.
14. Blackwell SC, Hallak M, Hotra JW, Refuerzo J, Hassan SS, Sokol RJ, et al. Timing of fetal nucleated red blood cell count elevation in response to acute hypoxia. *Biol Neonate* 2004; 85: 217-20.
15. Ghosh B, Mittal S, Kumar S, Dadhwal V. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81: 267-71.
16. 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; 47: 503-5.
17. 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; 182: 1107-9.
18. Hanion-Lundberg KM, Kirby RS, Gandhi S, Broekhuizen FF. Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1149-54.

Fetal heart rate pattern and umbilical cord nucleated erythrocyte count: a cross-sectional study

Received: April 21, 2008 Accepted: October 12, 2008

Abstract

Niroomanesh Sh.*
Mohebi M.

Department of Obstetrics &
Gynecology, Division of
Perinatology

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Previous studies have suggested the presence of a relationship between the increase of Nucleated RBC (NRBC) and the duration and intensity of asphyxia. The purpose of this study was to evaluate the relationship of fetal heart rate pattern and the number of NRBC's in umbilical cord blood sample at birth.

Methods: We enrolled 322 pregnant women with healthy, term fetuses who referred to Mirza Kouchak Khan Hospital for pregnancy termination in 2005 in a case-control study. All patients underwent continuous FHR monitoring and based on their FHR pattern, they were divided into two groups with normal FHR pattern and at least one abnormality in FHR pattern (including absence of beat to beat variability; absence of proper acceleration; and early, late, variable and prolonged deceleration). Samples of umbilical cord blood were evaluated for NRBC count and pH immediately after birth. The variables were compared in these two groups.

Results: The mean NRBC count was significantly higher in patients with any kind of deceleration (late, variable, early or prolonged) in comparison with controls (respectively 11.88 ± 4.406 , 8.32 ± 4.64 , 10.58 ± 5.366 , and 4.11 ± 4.913 vs. 0.93 ± 1.790 in controls). Furthermore the mean NRBC count was significantly higher in patients with absence of acceleration or beat to beat variability (10.73 ± 5.07 and 13.73 ± 3.58 vs. 1.47 ± 2.50). There was a negative correlation between 5th minute Apgar score and umbilical cord blood sample with mean NRBC count of umbilical cord blood sample.

Conclusion: Any abnormality in FHR pattern is associated with a significant increase in mean NRBC count of umbilical cord blood sample. There is also a significant relationship between the 5th minute Apgar score and umbilical cord blood sample pH, and mean NRBC count in umbilical cord blood sample.

Keywords: Fetal heart rate, pattern, apgar score, nucleated, erythrocyte, umbilical cord, sample.

* Corresponding author: Dept. of
Obstetrics & Gynecology, Nejatollahi
Ave., Karimkhan-e-Zand St., Mirza
Koochakhan Hospital, Tehran, IRAN
Tel: +98-21-88904172
email: shirin.niroomanesh@yahoo.com