

ارزش پیشگویی کننده تعداد گلوبول های قرمز هسته دار در خون بند ناف و خون محیطی نوزادان رسیده مبتلا به آسفیکسی در هفته اول تولد

بهاره بهمن بیجاری^{۱*}، زهرا فرهمندی نیا^۲، علی حاذقی^۳

- ۱- استادیار گروه کودکان، فوق تخصص نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
- ۲- استادیار گروه کودکان، فوق تخصص همانولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
- ۳- دستیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۹/۶

تاریخ ارسال: ۱۳۸۸/۴/۱۷

چکیده

مقدمه: تعداد بالای گلوبول های قرمز هسته دار در گردش خون نوزاد می تواند در ارتباط با شرایط نسبی هیپوکسی و همراه با پیامدهای ناخوشایند باشد. هدف از این مطالعه ارزیابی تعداد گلوبول های قرمز هسته دار در طی هفته اول بعد از تولد در نوزادان آسفیکسی و مقایسه آن با نوزادان سالم و نیز تعیین موربیدیتی و مورتالیتی در طی پیگیری بوده است.

روش بررسی: این مطالعه به روش مقطعی بر روی ۱۵ نوزاد مبتلا به آسفیکسی، تأیید شده با نمره آپگار یا pH خون، در مقایسه با ۱۵ نوزاد سالم انجام شد. تعداد گلوبول های قرمز هسته دار در نمونه های خون بلا فاصله بعد از تولد، روز ۳ و روز ۷ اندازه گیری شد و پارامترهای خون شریان نافی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. نوزادان از نظر موربیدیتی و مورتالیتی پیگیری شدند. آنالیز آماری با استفاده از آزمون های، من ویتنی، کای دو و ضریب همبستگی اسپیرمن انجام شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری آزمون در نظر گرفته شد.

نتایج: تعداد گلوبول های قرمز هسته دار در خون بدود تولد نوزادان آسفیکسی به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل است که این تفاوت تا پایان هفته اول به طور معنی دار وجود دارد. کلیه پارامترهای خون شریان در گروه مورد کمتر بوده و همبستگی منفی با تعداد گلوبول های قرمز هسته دار دارد. در زمان تولد تعداد بالاتر گلوبول های قرمز هسته دار با مورتالیتی بالاتری همراه است.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که تعداد گلوبول های قرمز هسته دار یک فاکتور پیشگویی کننده مفید برای آسفیکسی نوزادی تا پایان هفته اول می باشد، گرچه انجام مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر و پیگیری طولانی تر ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: آسفیکسی نوزادی - تعداد گلوبول های قرمز هسته دار

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن تماس: ۰۳۴۱-۳۲۲۲۶۹؛ پست الکترونیکی: bbbijari@kmu.ac.ir

مقدمه

میزان مرگ و میر این نوزادان می‌باشد(۱۲). اخیراً گزارش شده است که تعداد NRBC در خون وریدی نافی نوزادان تازه متولد شده، نشانه‌ای از آسفیکسی حوالی تولد می‌باشد(۱۱،۱۲). در صورت دستیابی به تشخیص قطعی امکان فراهم کردن مراقبت‌های بالینی بعد از تولد که منجر به بهبود وضعیت بالینی و نورولوژیک نوزاد می‌شود، میسر شده و یا امکان افراق آن را از مشکلات قبل درمان تر فراهم می‌کند. علاوه بر این، مداخلات ویژه متعددی به منظور محدود کردن عوارض عصبی ناشی از آسیب هیپوکسیک-ایسکمیک در حال بررسی است که از آن جمله می‌توان به هیپوترمی سربرال و درمان‌های آنتی اکسیدان اشاره کرد(۱۳،۱۴). این درمان‌ها زمانی بیشترین کارایی را دارد که در مراحل آغازین به کار برد شود. بنابراین، تعیین یک نشانگر سریع و در مراحل اولیه برای نشان دادن گستره آسفیکسی حوالی تولد، یک گام مهم در تشخیص بیماران واجد شرایط مداخلات بالینی آینده‌نگر و نهایتاً تدبیر مداخلات پیشگیری کننده اختصاصی محسوب می‌شود(۱۰). علاوه بر این مشخص نمودن حداقل زمان بالا بودن مارکرهای مشخص کننده آسفیکسی به تشخیص علت بدحالی در بسیاری از نوزادان با ساقه زایمانی نامشخص کمک می‌کند.

این مطالعه به منظور بررسی معنی داری وجود NRBC در خون ورید نافی و خون محیطی نوزاد رسیده و استفاده از این مارکر در پیش‌بینی آسفیکسی حوالی تولد ارزیابی و مقایسه با نشانگرهای اثبات شده نظری نمره آپگار و pH شریان نافی انجام شده است.

روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی در سال ۱۳۸۸ در بخش فوق تحصصی نوزادان مرکز آموزشی درمانی افضلی پور در سال ۱۳۸۷ صورت پذیرفت. کلیه نوزادان رسیده‌ای که سن حاملگی آنها ۳۷-۴۰ هفته بود به روش نمونه‌گیری در دسترس، پس از اخذ رضایت نامه کتی از والدین وارد مطالعه گردیدند. در گروه نوزادان آسفیکسی، ۱۵ نوزاد که شواهدی از آسفیکسی در زمان تولد داشتند، بررسی شدند. تمامی نوزادان این گروه نمره آپگار ۵ دقیقه‌ای کمتر از ۶/۱۰ داشته یا pH خون بند ناف آنها کمتر از

هیپوکسی و آسفیکسی داخل رحمی یک ریسک فاکتور مهم ۱۰-۵ درصد کلیه زایمان‌ها را با مشکل مواجه می‌کند(۱،۲). عارضه اختلال عصبی در نوزادان زنده مانده می‌تواند بسیار شدید بوده بطوریکه بخش عظیمی از مراقبت‌های سلامت اطفال را به خود اختصاص دهد(۲) و پیامدهای ناخوشایندی در اختلال تکامل عصبی از جمله فلج مغزی (CP) اسپاستیک دیس کتزی یا عقب افتادگی ذهنی، صرع و یا هیپوتونی به جا بگذارد(۳-۶). علی رغم حاد بودن بالقوه این مسئله و فراوانی آن، تشخیص معمولاً بر پایه معیارهای بالینی غیراختصاصی است چراکه تاکنون نشانگر اختصاصی قابل اعتمادی که با وسعت آسیب هیپوکسی داخل رحمی همبستگی داشته باشد کشف نشده است. در معاینه این نوزادان معمولاً یافته اختصاصی به دست نمی‌آید و آسفیکسی همچنان در تشخیص افتراقی بیماری‌های دیگری مثل سپسیس، اختلالات متابولیکی، عیوب متابولیسمی مادرزادی و غیره مطرح است(۷-۱۰). پارامترهایی که در حال حاضر برای پیشگویی یا تعیین آسفیکسی حوالی تولد به کار می‌رود، عبارتست از: نمره آپگار، اسیدمی بیش از حد شریان نافی، پایش الکتریکی جنین در حین زایمان، اندازه‌گیری pH اسکالپ به همراه حضور مکونیوم در مایع آمنیوتیک، اما تاکنون هیچ نشانگری به تنها یک قادر به پیشگویی مؤثر آسفیکسی حوالی تولد نبوده و تنها ترکیبی از معیارهای گوناگون می‌تواند در تشخیص آسفیکسی حوالی تولد کمک کننده باشد(۱۱،۱۲).

تولید اریتروپوئیتین در نوزادانی که در معرض هیپوکسی داخل رحمی قرار دارند، بالاتر از حد طبیعی بوده و حتی درجاتی از افزایش اریتروسیتوزیس وجود دارد. تعداد گلbulول‌های قرمز هسته‌دار (NRBC) منعکس کننده تولید بالای اریتروپوئیتین است. مطالعه‌ای که Baschat و همکاران بر روی ۱۷۶ نوزاد نارس با تأخیر رشد داخل رحمی انجام داد، نشان داد که میانگین تعداد گلbulول‌های قرمز هسته‌دار (NRBC) همبستگی قوی با pH، وزن زمان تولد و سن حاملگی دارد. این مطالعه نشان داد که بالا ماندن تعداد NRBC تا روز چهارم یکی از فاکتورهای مهم در پیش آگهی

سایر پارامترهای خونی شامل Hb، تعداد RBC، پلاکت، Hct، MCV و MCHC توسط آزمایش خون بدو تولد محاسبه گردید. نوزادان تا پایان هفته اول از نظر میزان مرگ و میر پیگیری شدند که دو نوزاد در گروه آسفیکسی در روزهای ۲ و ۵ بعد از تولد فوت شدند.

نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آنالیز نهایی نتایج بر اساس رویکرد Intention to treat تعادل NRBC حتی در نوزادان سالم نیز توزیع غیرنرمال داشت. از این رو به منظور مقایسه کمیت های پیوسته از آزمون Mann-Whitney U test استفاده گردید. از ضریب همبستگی اسپیرمن برای نشان دادن ارتباط و همبستگی بین متغیرهای مورد بررسی و تعادل گلbul های قرمز مسته دار استفاده گردید. مقایسه کمیت ها در بین دو گروه مورد و شاهد با استفاده از آزمون خی دو انجام شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری آزمون در نظر گرفته شد.

نتایج

خصوصیات بالینی مادر و نوزاد به تفکیک گروه های مورد و شاهد در (جدول ۱) آمده است. جنسیت، روش زایمان، میانگین سن حاملگی، میانگین وزن نوزاد، میانگین هموگلوبین و هماتوکریت نمونه خون بدو تولد نوزادان در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. در حالیکه میانگین نمره آپکار دقیقه ۵ مطابق انتظار در گروه نوزادان آسفیکسی کمتر از نوزادان سالم بود ($p = 0.000$). همچنین میانگین تعادل گلbul های سفید در نمونه خون بدو تولد نوزادان آسفیکسی به طور معنی داری بیشتر از نوزادان سالم بود ($p = 0.000$). در ۱۳/۳٪ نوزادان آسفیکسی سندروم مکونیوم آسپیراسیون دیده شد در حالیکه در میان نوزادان گروه سالم، هیچ گونه آنومالی مشاهده نگردید.

سوابق مادری شامل سن مادر، میانگین هموگلوبین خون، میانگین تعداد فرزندان زنده، سقط، پاریتی و گراوید در دو گروه سالم تفاوت معنی داری نداشت.

در سنجش گازهای خونی خون شریان نافی در بدو تولد در دو گروه، pH و HCO_3 و BE (Base Excess) در نوزادان آسفیکسی به طور معنی داری کمتر از نوزادان سالم بود. در شمارش سلولی،

۷/۱۵ بود. حاملگی هایی که باعث افزایش شناخته شده تعادل NRBC در خون جنین و نوزاد می شدند (نظیر isoimmunization آنما مادر، دیابت ملیتوس، حاملگی های متعدد و زایمان های زودرس) از مطالعه حذف شدند (۷/۵). در گروه کنترل ۱۵ نوزاد رسیده سالم که هیچ گونه بیماری زمینه ای دیگری نداشته و نمره آپکار ۵ دقیقه ای آنها بیشتر از ۶/۱۰ pH خون شریان نافی آنها بیشتر از ۷/۱۵ بود، قرار گرفتند. حجم نمونه با در نظر گرفتن میانگین NRBC در مبتلایان به آسفیکسی و نوزادان سالم به ترتیب $\alpha = ۰/۰۵$ و $\beta = ۰/۲۰$ متعادل $۸/۶ \pm ۷/۰۱$ و $۱۶/۵ \pm ۶/۰۴$ بود. حجم نمونه محاسبه شده بر اساس فرمول مقایسه دو میانگین $n = \frac{(z_{(1-\alpha^2)} + z_{(1-\beta)})^2 (sd_1^2 + sd_2^2)}{d^2}$ برای هر گروه ۱۱ نفر محاسبه شد.

کلیه مراحل طرح به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان رسانده شد.

داده های مطالعه شامل جنس، سن حاملگی (براساس تاریخ آخرین پریود و یا بر اساس سونوگرافی)، نوع زایمان، نمره آپکار، وزن هنگام تولد، سن مادر، گروه خونی مادر، گروه خونی نوزاد و سوابق مادری (شامل سن، گراوید، پاریتی، سقط، میزان هموگلوبین، داروهای مصرفی و بیماری های زمینه ای) جمع آوری گردید.

بلافاصله پس از دفع جفت، نمونه خون شریان نافی از قسمت کلامپ شده بند ناف در یک لوله هپارینیزه شده جمع آوری و جهت شمارش کامل سلولی مورد بررسی قرار می گرفت. همچنین اسمیر خون نازک از خون وریدی Antecubital تهیه و پس از انجام رنگ آمیزی May-Grünwald-Giemsa، با استفاده از بزرگ نمایی ۴۰ میکروسکپ نوری، تعادل NRBC ها به ازای هر ۱۰۰ لکوسیت ثبت شد. اسمیرهای خون روزهای ۳ و ۷ با استفاده از قطره خونی که از پاشنه پای نوزادان در این روزها گرفته می شد، تهیه می گردید. کلیه مراحل بررسی لامهای خونی و درج نتایج توسط متخصص هماتولوژی کودکان انجام گردید که در خصوص گروه بندی بیماران کورسازی شده بود. همچنین مقادیر pH و HCO_3 توسط آزمایش ABG اندازه گیری می شد.

کاهش می‌باید اما همانطور که در (جدول ۲) نشان داده شده است میانگین تعداد NRBC در هر سه نمونه خون بدرو تولد، روز سوم و روز هفتم در نوزادان گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالم بوده است.

تعداد گلوبول‌های قرمز، MCV و MCHC در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد اما تعداد گلوبول‌های سفید در گروه نوزادان آسفیکسی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود، در حالیکه میانگین تعداد پلاکت در نوزادان آسفیکسی کمتر بود. گرچه با افزایش سن میانگین NRBC در خون هر دو گروه از نوزادان

جدول ۱: خصوصیات مادر و نوزاد به تفکیک گروه‌های مورد و شاهد

p.value	میانگین \pm انحراف معیار		تعداد(درصد)		متغیرها
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	
خصوصیات نوزادی					
۰/۵			(۴۶/۷)۷	(۵۳/۳)۸	جنسیت
			(۵۳/۳)۸	(۴۶/۷)۷	پسر
					دختر
۰/۱۳۶			(۴۰)۶	(۶۶/۷)۱۰	روش زایمان
			(۶۰)۹	(۳۳/۳)۵	طبیعی
					سازارین
۰/۳۰۴	۳۸/۴۷ \pm ۱/۲۶	۳۸/۰۷ \pm ۰/۷۹۹	(۰)۰	(۱۳/۳)۲	سن حاملگی(هفتاه)
					آنومالی نوزادی
۰/۱۴۹	۳۰/۹۶/۶۷ \pm ۵۰/۳/۷۷	۳۳۳۳/۳۳ \pm ۳۵۶/۹۰			وزن هنگام تولد(گرم)
*۰/۰۰۰	۸/۶۷ \pm ۰/۴۸	۴ \pm ۰/۸۴			نمره آپگار دقیقه ۵
*۰/۰۰۰	۱۱۷۳۳/۳۳ \pm ۲۰/۱۷/۳	۲۰۲۱۳/۳۳ \pm ۵۴۸۴/۳			تعداد گلوبول‌های سفید
۰/۱۰۶	۱۵/۹۶ \pm ۱/۲	۱۶/۹۲ \pm ۱/۸۵			هموگلوبین خون نوزاد(g/dl)
۰/۷۰۵	۵۰/۵۸ \pm ۵/۱	۴۹/۶۷ \pm ۷/۷			هماتوکریت خون نوزادان(%)
۰/۱۴۸	۵/۳ \pm ۰/۷	۴/۹۸ \pm ۰/۶			تعداد گلوبول‌های قرمز
*۰/۰۰۰	۲۶۲۸۶۶ \pm ۵۰/۸۳۰	۱۲۰۰/۱۹ \pm ۸۳۹۶۸			تعداد پلاکت
۰/۷۲۰	۱۰/۵/۷۹ \pm ۳/۶	۱۰/۶/۴۷ \pm ۶/۳			MCV
۰/۱۸	۲۹/۵۷ \pm ۷/۴	۳۴/۶۸ \pm ۲/۷			MCHC
*۰/۰۰۰	۷/۲۸ \pm ۰/۰۴	۷/۰/۸ \pm ۰/۱			pH
*۰/۰۰۰	۱۶/۶۴ \pm ۴/۶	۸/۷ \pm ۴/۸			HCO3
*۰/۰۰۰	-۶/۳۹ \pm ۲/۳	-۱۹/۲۷ \pm ۵/۷			Base Excess
خصوصیات مادری					
۰/۶۳۱	۲۵/۸۶ \pm ۴/۲	۲۶/۷۱ \pm ۵/۱			سن (سال)
۰/۷۳۱	۱۲/۹۳ \pm ۰/۷	۱۳/۰/۴ \pm ۰/۹			هموگلوبین (g/dl)
۰/۸۶۸	۲/۰/۷ \pm ۱/۱	۲/۱۳ \pm ۰/۸			تعداد فرزندان زنده
۰/۷۴۲	۲/۰/۷ \pm ۱/۱	۲/۲ \pm ۰/۹			پاریتی
۰/۶۶۵	۲/۱۴ \pm ۱/۲	۲/۳۳ \pm ۱/۲			گرواید
۰/۳۳۳	۰/۰/۷ \pm ۰/۳	۰/۲ \pm ۰/۴			سقط

جدول ۲: پارامتر گلوبول‌های قرمز هسته دار

p.value	دامنه		میانگین \pm انحراف معیار			
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد
*0.000	-0.42	15-80	5.6 \pm 1.0	36/13 \pm 2.0	NRBC	خون بدو تولد
*0.014	-0.3	-0.13	0.93 \pm 0.8	3/93 \pm 4.3	NRBC	خون روز ۳
*0.041	-0.2	-0.3	0.47 \pm 0.6	1/0.8 \pm 0.8	NRBC	خون روز ۷

قرمز هسته دار در هیچ یک از نمونه‌های خون مورد بررسی نداشت. در بررسی وزن هنگام تولد مشاهده شد که در پایان هفته اول، هرچه وزن نوزاد بالاتر باشد، تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار در خون وی بیشتر است، این همبستگی در روزهای قبل مشاهده نشد. در بررسی نسبت شانس ابتلا به آسفیکسی در رابطه با تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار مشخص شد که به ازای افزایش هر NRBC در بدو تولد، احتمال ابتلا به آسفیکسی ۱/۱۹ برابر می‌شود (P=0.005).

همانطور که در (جدول ۳) نشان داده شده است، کلیه پارامترهای خون شریان نافی با تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار در نمونه خون بدو تولد همبستگی قوی دارند، بدین صورت که کاهش pH و HCO3 با افزایش تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار همراه است. این همراهی در مورد pH تا پایان هفته اول و در مورد BE تا روز سوم دیده می‌شود. HCO3 فقط از روز اول با تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار همبستگی نشان می‌دهد در حالیکه این ارتباط در پایان روز سوم و هفتم از نظر آماری معنی‌دار نیست. سن حاملگی ارتباط معنی‌داری با تعداد گلوبول‌های

جدول ۳: همبستگی میان تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار و کمیت‌های پری ناتال

Base excess	HCO3	pH	وزن زمان تولد	سن حاملگی	
*-0.72	*-0.79	*-0.76	0.29	-0.06	NRBC خون بدو تولد
*-0.55	0.331	*-0.55	0.34	0.096	NRBC خون روز ۳
-0.25	-0.26	*-0.51	×0.45	0.06	NRBC خون روز ۷

ضریب همبستگی spearman بین کمیت‌های پری ناتال (HCO3, pH و BE) خون شریان نافی بدو تولد، سن حاملگی و وزن هنگام تولد) با NRBC

P<0.005 × دو دامنه

بحث

پایین، pH خون بند ناف و پیامدهای نوزادی را با تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار مرتبط دانست و همانند نتایج به دست آمده از مطالعه ما، تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار در بدو تولد را به عنوان یک فاکتور پیش‌گویی کننده مناسب در تعیین شدت و پیامدهای کوتاه مدت آسفیکسی حوالی زایمان بر شمرد (۱۶). در این مطالعه هیچ یک از نوزادانی که زنده ماندند در طی مدت پیگیری دچار موربیدیتی خاصی نشدنند، درحالیکه در مطالعه Krajewski و همکاران که بر روی ۳۰۶ نوزاد مبتلا به آسفیکسی انجام گرفت، میانگین تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار

نتایج برخی از مطالعات نشان می‌دهد که تعداد NRBC بیشتر یا مساوی ۲۶ به ازای هر ۱۰۰ گلوبول سفید و یا تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰ در طی ۵ روز اول، از مشخصات نوزادی است که متحمل آسفیکسی گردیده است (۱۵). نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار تا پایان هفته اول به طور معنی‌داری در خون نوزادانی که آسفیکسی کشیده‌اند بالاتر از سایر نوزادان است. مطالعه Ferns و همکاران نیز نشان داد که تعداد گلوبول‌های قرمز هسته دار نوزادان آسفیکسی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است. این مطالعه نمره آپگار

گلbul‌های قرمز هسته‌دار خون ارتباطی نداشت که به نظر می‌رسد به علت کم بودن حجم نمونه باشد. به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تعداد گلbul‌های قرمز هسته‌دار تا پایان هفته اول یک پارامتر مناسب در تعیین پیش‌گویی شرایط آسفیکسی حوالی زایمان می‌باشد. همچنین بالاتر بودن تعداد گلbul‌های قرمز هسته‌دار با میزان بالاتری از مرگ و میر همراه است. گرچه تصمیم‌گیری‌های قطعی‌تر به مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر و با تمرکز بر روی عوارض و مرگ و میر نوزادی نیاز دارد. همچنین پیگیری نوزادان پس از هفته اول به تعیین زمان دقیق کاهش NRBC پس از آسفیکسی کمک می‌کند که در این مطالعه به علت عدم امکان پیگیری و نمونه‌گیری از نوزادان سالم محدود نبود.

در خون ۱۲ ساعت ابتدای تولد در نوزادانی که دچار عفونت بودند به طور معنی‌داری بیشتر از نوزادان فاقد عفونت بود و از آن به عنوان فاکتور کمکی در پیش‌گویی ابتلا به عفونت نوزادی نام برده (۱۷). نتایج برخی از مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهد که تعداد و مدت زمان بالا ماندن گلbul‌های قرمز هسته‌دار در خون با پیامدهای ناخوشایند کوتاه و بلند مدت و نیز اختلالات تکاملی عصبی مرتبط است (۱۸-۲۱).

در بررسی همبستگی پارامترهای پری ناتال با تعداد گلbul‌های قرمز هسته‌دار خون نوزادان همانند مطالعه Baschat ارتباط قوی pH و BE با HCO₃ بین در بدو تولد مشاهده شد با این تفاوت که در مطالعه ما با افزایش سن این ارتباط بجز در مورد کمیت pH کم نگ می‌شود (۱۲). همچنین بر خلاف مطالعه Baschat در مطالعه ما، کمتر بودن سن حاملگی با تعداد

منابع:

- 1- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. *4 million neonatal death:when? Where? Why?* Lancet.2005; 365:891-900.
- 2- Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Neonatal perinatal medicine* 2006;5(2):1291.
- 3- Nelson KB, Ellenberg JK. *Apgar score as predictors of chronic neurologic disability*. Pediatr1981; 68:36-44.
- 4- Nelson KB. *The epidemiology of cerebral palsy in term infants*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:146-50.
- 5- Perlman JM, Risser R. *Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high risk markers?* J pediatr1996; 178: 456-62.
- 6- Stanley FJ, Blair E, Hockey A. *Spastic quadriplegia in western Australia,a genetic epidemiological study:case population&perinatal risk factors*. Dev Med child neurol1993; 35:191-201.
- 7- Annasizarz M, Weinberger B, Witz G. *Urinary thiobarbituric acid-reacting substance as potential biomarkers of intrauterine hypoxia*. Arch pediatr Adolesc Med 2001; 155: 718-22.
- 8- Low JA. *Intrapartum fetal asphyxia:definition,diagnosis & classification*. Am J obestet Gynecol 1997: 177-1558-9.
- 9- Nelson KB, Grether JK. *Selection of neonates for neuroprotective therapies*. Arch pediatr Adolesc Med 1999; 153:393-8.
- 10- Nelson KB, Dambrosia JM. *Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy*. N Eng J Med 1996; 334:613-8.

- 11-** Ghosh B, Mittal S, Kumar S, Dadhwal V. *Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns.* Int Journal Gyn 2003;81:267-71.
- 12-** Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. *Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates.* Am J Obstet Gynecol. 2007;197:286.e1-286.e8.
- 13-** Cheng Y, Gidday JM, Yan Q, Shah AR, Holtzman DM. *Marked age-dependent neuroprotection by brain-derived neurotrophic factor against neonatal hypoxic-ischemic brain injury.* Ann Neurol. 1997;41:521-9.
- 14-** Gunn AJ, Gluckman PD, Wyatt GS. *Selective head cooling after neonatal encephalopathy.* Lancet 2005;365:1619-20.
- 15-** Phelan JP, Kirkendall C, Korst LM, Martin GI. *Nucleated red blood cell and platelet counts in asphyxiated neonates sufficient to result in permanent neurologic impairment.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2007;20(5):377-80.
- 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(4):503-5.
- 17-** Krajewski P, Welfel E, Kalinka J, Pokrzywnicka M, Kwiatkowska M. *Evaluation of the relationship between circulating nucleated red blood cells count and inborn infection in neonates.* Ginekol Pol. 2008;79(1):17-22.
- 18-** Leikin E, Verma U, Klein S, Tejani N. *Relationship between neonatal nucleated red blood cell counts and hypoxic-ischemic injury.* Obstet Gynecol 1996;87:439-43.
- 19-** Green DW, Hendon B, Mimouni FB. *Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates.* Pediatrics 1995;96:475-8.
- 20-** Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Harman CR. *Neonatal nucleated red blood cell count and postpartum implications in growth restricted fetuses.* J Perinat Med 2003; 31:323-9.
- 21-** Minior VK, Bernstein PS, Divon MY. *Nucleated red blood cells in growth-restricted fetuses: associations with short-term neonatal outcome.* Fetal Diagn Ther 2000;15:165-9.