

# بررسی رابطه گلبولهای قرمز هسته‌دار خون بند ناف نوزاد ترم با مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم

دکتر لاله اسلامیان، عضو هیات علمی گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر مرگانه جهانفر، متخصص زنان و مامایی

## Evaluation of Correlation Between Nucleated Red Blood Cell Count in Term Newborns and Meconium-Stained Amniotic Fluid ABSTRACT

Considering the incidence of meconium-stained amniotic fluid (MSAF) in newborns and its complications, and also based on indirect reports pointing out relationship between nucleated red blood cell (nRBC), as a marker of chronic hypoxia, and MSAF in term newborns, and in order to determine this relationship more accurately, this study was done on women with uncomplicated singleton term pregnancy that admitted for delivery at shariati hospital in year 2000.

After excluding confounding factors on nRBC, case group who includes infants with MSAF, and control group who have clear amniotic fluid were determined. Maternal age and parity, gestational age, birth weight, apgar score, neonatal out come, and FHR pattern as well as newborn hemoglobin values were evaluated. Venous cord blood was analyzed for nRBC counts per 100 WBC. Case and control groups were divided according to nRBC counts with cutoff point of 10 and then compared statistically.

From the samples, 117 cases and 67 controls were evaluated. Maternal and neonatal factors were similar in two situations. Number of nRBC was  $3.75 \pm 4.8$  in control group and  $12.04 \pm 11.7$  in case group ( $p < 0.01$ ) and it was abnormal ( $> 10$ ) in 9 percent of newborns with clear fluid and 32 percent of MSAF ( $p < 0.01$ ).

Cord blood nRBC count increased when meconium is passed intrauterine. This suggests that cases with MSAF may be at risk of chronic hypoxia. Cohort research is recommended to study the affect of delivery mode on the neonatal outcome in cases with MSAF and to evaluate the cause of fetal hypoxia in uncomplicated pregnancy with MSAF.

**Key words:** Nucleated Red Blood cell, Meconium-Stained Amniotic fluid, Term Newborns.

## چکیده

nRBC نوزاد تازه بدنیا آمده بودند از مطالعه حذف شدند. پس از پاره شدن پرده آمنیون، گروه مورد، نوزادان با مایع آمنیوتیک مکنونیومی و گروه شاهد، نوزادان با مایع آمنیوتیک شفاف بودند. سن و تعداد زایمان مادر، سن حاملگی، وزن زمان تولد نوزاد، آپگار دقیقه پنجم، عاقبت جنین در ۴۸ ساعت اول و همچنین الگوی ضربان قلب جنین و هموگلوبین نوزاد در بدو تولد بررسی و ثبت شد. تعداد nRBC به روش استاندارد در خون بندناف نوزاد تازه بدنیا آمده اندازه گیری و نمونه های مورد و شاهد بر حسب تعداد nRBC کمتر یا بیشتر از ۱۰ طبقه بندی و مورد قضاوت آماری قرار گرفتند.

با توجه به شیوع مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم و عوارض شناخته شده آن و وجود بعضی گزارشات حاشیه ای مبنی بر ارتباط تعداد گلبولهای قرمز هسته دار (nRBC) با مایع آمنیوتیک مکنونیومی، به منظور تعیین رابطه تعداد nRBC خون بندناف نوزادان تازه بدنیا آمده ترم با مایع آغشته به مکنونیوم این تحقیق روی خانمهای حامله ترم که جهت زایمان در اتاق زایمان بیمارستان شریعتی در ۱۳۷۹ بستری شدند انجام شد. با انجام محاسبات لازم، تعداد نمونه تعیین و خانمهای حامله ای که دارای عوامل تأثیر گذار بر روی تعداد

نسبت مساوی تمایز می یابند و اگر در زایمان آنها تداخل نشود، همه جنینها، مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم خواهند داشت. انسیدانس بالاتر مایع آغشته به مکنونیوم در حاملگی ترم و گذشته از موعد و سطح بالاتر موئیلین (پپتید مسئول دفع مدفوع) در طی حاملگی بعنوان شاهدهی بر این نظریه می باشد. اما نگران کننده ترین نظریه اینست که مکنونیوم به خودی خود برای جنین خطرناک نیست بلکه حضور مکنونیوم در شرایط هیپوکسی نسبی داخل رحمی همراه با آن منجر به تنفس عمیق جنین و احتمالاً سندرم آسپیراسیون مکنونیوم می شود (۳،۲).

سیستم هماتوپوئیتیک با افزایش اریتروپوئیتین و بدنبال با رهاسازی اشکال نارس گلبولهای قرمز در گردش خون با فاصله چند روزه از شروع هیپوکسی پاسخ می دهد (۳). در مطالعات اخیر افزایش تعداد گلبولهای قرمز هسته دار را در نوزادان ترم نشان دهنده وجود هیپوکسی و آسفیکی در جنین می دانند (۸-۴).

اکنون این سؤال مطرح است که آیا بین تعداد nRBC خون نوزاد تازه دنیا آمده و مایع آغشته به مکنونیوم ارتباطی وجود دارد؟ علیهذا به منظور تعیین این رابطه، این تحقیق بر روی خانمهای حامله ترم تک فلو بستری شده در اتاق زایمان جهت ختم حاملگی، در بیمارستان شریعتی سال ۱۳۷۹ انجام گرفت.

## مواد و روشها

تعداد نمونه از جامعه مورد بررسی با توجه به تحقیقات مشابه (۱۰۹،۳) و اینکه تعداد nRBC یک شاخص کمی بود، ۵۰ مورد بعنوان گروه مورد و حداقل همین تعداد بعنوان گروه شاهد تعیین گردید.

نمونه هایی مورد مطالعه قرار گرفتند که دارای حاملگی تک فلو، با سن حاملگی بیشتر یا مساوی ۳۷ هفته بودند و هیچگونه عارضه همراه با حاملگی از جمله دیابت، فشار خون بالا، کوریوآمنیونیت و نوزاد با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم نداشتند.

سن مادر، تعداد زایمان و تاریخ اولین روز آخرین پرئود (LMP) توسط دستیار زنان در فرم اطلاعات ثبت شد. سن حاملگی بر حسب هفته و روز (w,d)، معاینه بالینی و سونوگرافی نیمه اول حاملگی تعیین گردید. در طی مراحل زایمان ضربان قلب جنین هر ۱۵ دقیقه بمدت یک دقیقه پس از انقباض،

تحقیق روی ۱۱۷ مادر و نوزاد شامل ۵۰ مورد با مایع آمنیوتیک مکنونیومی و ۶۷ مورد با مایع شفاف انجام گرفت. فاکتورهای مادری و نوزادی مشابه بودند. میزان nRBC در گروه شاهد  $3/75 \pm 4/8$  و در گروه مورد  $12/04 \pm 22/7$  بود ( $P < 0/01$ ) و نوزادان با مایع شفاف ۹ درصد و نوزادان با مایع مکنونیومی ۳۲ درصد تعداد nRBC غیر طبیعی (بیشتر یا مساوی ۱۰) داشتند ( $P < 0/01$ ).

تعداد nRBC خون بندناف با دفع داخل رحمی مکنونیوم افزایش می یابد و مطرح کننده اینست که نوزادان با مایع مکنونیوم در معرض هیپوکسی هستند. تحقیق همگروهی برای بررسی تأثیر نوع زایمان بر عاقبت نوزادان مکنونیومی و ارزیابی علت هیپوکسی جنین در مادران حامله بدون عارضه را نیز توصیه می کنیم.

## مقدمه

مکنونیوم اولین مدفوعی است که توسط جنین یا نوزاد دفع می شود. دفع داخل رحمی مکنونیوم که منجر به مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم می شود، تا ۲۲ درصد تولدهای زنده شیوع دارد (۲،۱). در این موارد در هنگام تولد نوزاد، قبل از خروج شانه ها ترشحات دهان و بینی بدقت تخلیه می شود و در صورت نوزاد با آپگار پایین یا مکنونیوم غلیظ در حین گرم نگهداشتن نوزاد، مکنونیوم باقیمانده در هیپوفارنکس زیر دید مستقیم با ساکشن خارج می گردد و در صورت لزوم برای نوزاد لوله تراشه قرار داده شده، مکنونیوم موجود در راههای هوایی تحتانی تخلیه میشود (۳). دستورالعمل فوق در پیشگیری از عوارض یا مرگ و میر مکنونیوم در طولانی مدت تأیید نشده است (۱،۳) و هیچ کاهشی را در خطر آسپیراسیون مکنونیوم با استفاده از این مانورها پیدا نکردند (۲). در تحقیقات اخیر علت سندرم آمپیراسیون مکنونیوم که با ایجاد هیپرناتسیون ریوی عارضه کشنده مکنونیوم می باشد، بجای آسیب مستقیم مکنونیوم، آسفیکی مژمن جنینی را مطرح کرده اند (۲). از دیگر عوارض مکنونیوم، مستعد شدن مادر به عفونت و نکروز و زخمی شدن بند ناف در موارد با فاصله طولانی از دفع مکنونیوم تا زایمان را ذکر می کنند (۱).

چندین تئوری برای توضیح اهمیت مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم ارائه شده است. بر اساس تئوری بلوغ جنین، جنینها به

حاملگی از جمله دیابت، فشار خون بالا، کوریوآمینیوت یا وزن نوزاد کمتر از ۲۵۰۰ گرم نداشتند.

سن مادران گروه شاهد  $25 \pm 2/4$  سال و در گروه مورد  $26/7 \pm 5/4$  سال بود، تعداد زایمان در هر گروه  $1 \pm 1$  بود و سن حاملگی گروه شاهد  $1^d \pm 1^w$  و  $1^d \pm 1^w$  و  $3^d \pm 1^w$  در گروه مورد  $3^d \pm 1^w$  و  $1^d \pm 1^w$  بود. بدین ترتیب مادران دو گروه با هم اختلافی نداشته و با اختلاف ناچیز آنها از نظر آماری معنی دار نبود.

هموگلوبین نوزادان گروه شاهد  $150/2 \pm 1/5$  mg/dl و نوزادان با مایع مکنونیومی  $14/9 \pm 1/4$  mg/dl بود و وزن هنگام تولد نوزادان بترتیب  $3266 \pm 372$ g و  $3338 \pm 390$ g بود که طبق آزمون اختلاف آنها معنی دار نبود.

در نوزادان با مایع شفاف ۲ نوزاد (۳ درصد) و در گروه با مایع مکنونیومی ۵ نوزاد (۱۰ درصد) دارای الگوی ضربان قلب غیر طبیعی بودند. عاقبت نوزادی از جمله آپگار دقیقه پنجم در همه موارد طبیعی بود. به این ترتیب کلیه مادران و نوزادان دو گروه به لحاظ عوامل احتمالی تأثیر گذار بر تعداد nRBC و بروز مایع شفاف یا مکنونیومی در شرایط یکسان بودند.

۴۹ درصد موارد گروه شاهد و ۸۰ درصد موارد با مایع مکنونیومی زایمان به روش سزارین انجام شد که در گروه مکنونیومی ۷۲ درصد موارد سزارینی علت مایع آغشته به مکنونیوم غلیظ بود.

میزان nRBC در  $100$  WBC در گروه با مایع آمنیوتیک شفاف  $3/75 \pm 4/8$  و در گروه با مایع آمنیوتیک مکنونیومی  $12/04 \pm 22/7$  بود که دارای اختلاف  $8/29$  واحد یعنی بیشتر از  $2/2$  برابر میزان در نوزادان با مایع شفاف بود و یا به تعبیر دیگر میزان متوسط nRBC کودکان با مایع مکنونیومی  $2/2$  برابر نوزادان با مایع شفاف بود و آزمون t-test نشان داد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار است ( $P < 0/01$ ).

در جدول شماره ۱ توزیع نوزادان با و بدون مایع آمنیوتیک مکنونیومی بر حسب میزان nRBC کمتر یا بیشتر از ۱۰ عدد در  $100$  WBC ارائه گردید و نشان می دهد که در نوزادان با مایع شفاف ۹ درصد و در نوزادان با مایع مکنونیومی ۳۲ درصد غیر طبیعی بود و آزمون  $Chi^2$  نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است ( $P < 0/01$ ).

شمارش و ثبت شد و در نهایت الگوی ضربان قلب جنین بر اساس کتاب مرجع تعیین گردید (۲).

پس از زایمان ۲ml خون وریدی بند ناف نوزاد تازه بدین آمده بداخل شیشه حاوی اتیلن دی آمین تتراسیدیک اسید (EDTA) ریخته شده، برای آنالیز هماتولوژیکی به آزمایشگاه بیمارستان ارسال گردید. با بکارگیری دستگاه شمارش سلولی هماتولوژیکی اتوماتیک جهت اندازه گیری هموگلوبین نوزاد بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر (mg/dl) آنالیز شد. پس از تهیه لام خون محیطی و رنگ آمیزی رایت گلبولهای قرمز هسته دار در  $100$  عدد WBC بطور دستی توسط یکی از تکنسینهای ورزیده و با تجربه آزمایشگاه شمارش شد و در فرم اطلاعات ثبت گردید. میزان nRBC کمتر از ۱۰ طبیعی و بیشتر یا مساوی ۱۰ غیرطبیعی در نظر گرفته شد. این تعداد با بررسی مقادیر بدست آمده و نیز با رایزینها تعیین شده است. میزان هموگلوبین نوزاد نیز بیشتر از  $13/7$  در حد طبیعی و کمتر یا مساوی  $13/7$ mg/dl در حد غیر طبیعی محسوب گردید (۱۱).

وزن نوزاد پس از تولد بر حسب گرم (g) توسط پرسنل نوزاد اندازه گیری و در فرم اطلاعات ثبت شد. عاقبت نوزادی بر اساس آپگار دقیقه پنجم که طبق کتاب مرجع تعیین می شد (۲) و وجود نسنج، هیپوتوفی، دسترس تنفسی نوزاد و بستری در بخش مراقبت ویژه نوزادان (NICU) که توسط متخصص نوزادان در ۴۸ ساعت اول گزارش شد، تعیین و ثبت گردید. ضربیب آپگار طبیعی ۱۰ تا ۷ و غیر طبیعی کمتر از ۷ در نظر گرفته شد (۲۰). این متغیرها در دو گروه با هم match نشدند.

نوع زایمان بسته به صلاحدید متخصص زنان بر اساس اندیکاسیون مامانی بصورت سزارین یا زایمان طبیعی انجام شد و ثبت گردید.

داده های فرم اطلاعاتی به تفکیک گروههای مورد و شاهد طبقه بندی و بر حسب نیاز با آزمونهای مختلف آماری مورد قضاوت قرار گرفت.

## یافته ها

تحقیق روی ۱۱۷ نمونه انجام گرفت که تعداد ۵۰ نوزاد با مایع آمنیوتیک مکنونیومی (گروه مورد) و ۵۷ نوزاد با مایع شفاف (گروه شاهد) بود. هیچکدام از مادران دو گروه عارضه همراه با

این تحقیق نشان داد که بین تعداد گلبولهای قرمز هسته دار با

دفع داخل رحمی مکنونیوم رابطه وجود دارد. Redzkos, Spencer و Hanlon-lundberg نیز بصورت حاشیه ای این ارتباط را مطرح کرده اند (۴، ۱۲، ۹). همچنین نتیجه این بررسی با مطالعات دیگری که در ارتباط با اریتروپوئین و مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونیوم انجام شده اند، نیز منطبق است (۱۵، ۱۳، ۳، ۹).

در مطالعه ما نیز مانند مطالعات دیگر نوع زایمان بر روی تعداد nRBC تأثیری نداشت (۹، ۴).

در این بررسی اندازه گیری تعداد nRBC همه نمونه ها توسط یک فرد با تجربه انجام شد که این خطای اندازه گیری و اختلاف بین میزان nRBC بین نمونه ها را به حداقل می رساند. بالاتر بودن تعداد گلبولهای قرمز هسته دار در موارد مکنونیومی می تواند نشان دهنده این باشد که جنینهای با دفع داخل رحمی مکنونیوم از هیپوکسی مزمنی که چند روز قبل از زایمان شروع شده است، رنج می برند. البته با توجه به اینکه ۶۸ درصد موارد با مایع مکنونیومی تعداد nRBC در دامنه حد متوسط + یک انحراف معیار گروه شاهد (بیشتر از ۱۰ عدد) قرار دارند، این نتیجه گیری مطلق نبوده بلکه در درصدی از موارد با مایع آمنیوتیک مکنونیومی، دفع مکنونیوم با فرضیه بلوغ جنین توجیه می شود و الزاماً همراه با هیپوکسی نمی باشد.

نیاز به بررسی موارد بیشتر و انجام مطالعه ای صرفاً در این زمینه می باشد.

در نهایت، جنینهای با مایع مکنونیومی بیشتر در معرض هیپوکسی مزمن هستند، لذا اینها گروه پر خطری می باشند و در نتیجه به محض اینکه متوجه مکنونیومی بودن مایع آمنیوتیک شدیم اولاً باید سعی کنیم تا جنین را از محیط احتمالاً هیپوکسیک داخل رحم خارج کنیم تا نایباً این عمل با مانیتورینگ دقیق از جمله مانیتورینگ قلب جنین و با اعمال حداقل استرس به جنین باشد. اینکه آیا واقعاً انجام سزارین می تواند وضعیت این جنینها را بهبود بخشد، نیاز به یک مطالعه کوهورت با انتخاب اتفاقی دو گروه از میان موارد با مایع مکنونیومی برای زایمان طبیعی و سزارین و بررسی وضعیت جنینها در طی زایمان و عاقبت نوزادی بعد از تولد می باشد.

جدول شماره ۱- توزیع نوزادان با مایع آمنیوتیک مکنونیومی و گروه شاهد آنها بر حسب تعداد nRBC (بیمارستان شریعی تهران سال ۱۳۷۹)

مایع مکنونیومی NRBC/100WBC	نداشته	داشته
کمتر از ۱۰ (طبیعی)	۶۱ (۹۱)	۳۴ (۶۸)
بیشتر یا مساوی ۱۰	۴ (۹)	۱۴ (۳۲)
جمع	۶۷ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)

در مقایسه تعداد nRBC در بین موارد سزارینی و زایمان طبیعی در هر گروه بطور جداگانه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (در گروه با مایع شفاف  $P=0/2$  و در گروه با مایع مکنونیومی  $P=0/5$ ) و همچنین تعداد nRBC بین موارد با سن حاملگی کمتر از ۴۱ هفته و بیشتر یا مساوی ۴۱ هفته در هر گروه و در کل نمونه ها اختلاف آماری معنی داری نداشت.

## بحث

در مطالعات Menchando, Maier, Jazayeri و همکارانشان افزایش غلظت اریتروپوئین خون بندناف در موارد با سن حاملگی بیش از ۴۱ هفته را مستقل از مایع آغشته به مکنونیوم نشان دادند (۱۵-۱۰). در مطالعات ما بررسی رابطه افزایش تعداد nRBC و سن حاملگی بیش از ۴۱ هفته ارتباط معنی داری را نشان نداد، که ممکن است بعلت تعداد کم موارد با سن حاملگی بیشتر از ۴۱ هفته باشد و برای ارزیابی دقیقتر مطالعه با تعداد موارد بیشتری لازم است. از طرفی چون متوسط سن حاملگی دو گروه در حد ۳۹ هفته بود و دو گروه از نظر سن حاملگی مشابه بودند، این عامل نتایج مطالعه را مخدوش نمی کند.

با توجه به بالاتر بودن تعداد گلبولهای قرمز هسته دار در گروه مکنونیومی و شایعتر بودن الگوی ضربان قلب جنین می توان هیپوکسی مزمن را زمینه ساز شیوع بیشتر افت ضربان قلب جنین در این گروه دانست. هر چند برای نتیجه گیری قطعی

## منابع

1. J Christophere Glanz, and James R Woods. Significance of amniotic fluid meconium, Greasy Resnik: Maternal- Fetal Medicine, Sanders, Philadelphia, USA, 1999:393-403.
2. F. Cunningham- C, Macdonald- F, Gont et al.: Text book of Williams Obstetrics, Appleton & Lange, USA. 20 th Edition, 1997: 347-379.
3. Richey, Romin. Bowman et al. Marker of acute and chronic asphyxia in infant with meconium-stained amniotic fluid, AMJ Obstet Gynecol 1995;175:1212-5.
4. M. Hanlon M- Lundberg - KM; Kirby - RS; Gandhi - S, et al.: Nucleated red blood cell of singleton term neonates. AM J Obtet Gynecol, 1997; 176: 1146 - 56.
5. Hanlon M- Lundber KM, Kirby RS. Nucleated red blood cell as a marker of acidemia in term neonates:AM J Obstet Gynecol, 1999,181: 196 - 201.
6. Korst LM, Phelan JP, Ahn MO et al. Nucleated red blood cell: A marker for fetal asphyxia?. AM J Obstet Gynecol, 1995; 173(5): 1380 - 4.
7. Korst LM, Phelan JP, Ahn Moetas. Nucleated red blood cell: an update the marker for fetal asphyxia. AM J Obstet Gynecol 1996, 175(4pt1); 843 - 6.
8. Naeye and Localis: Determining the time before birth when ischemia and hypoxemia initiated cerebral palsy. Obstet Gynecol, 1995; 86(5): 713 - 9.
9. Spencer M.K. et al .: Hematopoietic indicator of fetal metabolic acidosis. Aust NZJ Obstet Gynecol, 2000 Aug; 40(3): 286 - 9.
10. Mair R.F. et al: Cord blood erythropoietin in relation to different marker of fetal hypoxia.Obstet Gynecol,1993; 8(4): 475 - 80.
11. Stoll BJ, Kliejman RM. The fetus and the neonatal infant.In: Behrman - Kliegman - Jenson, (editors). Nelson textbook of Pediatrics; Saunders, Philadelphia, USA,2000: 519 - 520.
12. Redzkos. Hematologic parameters in cord blood in labor complicated by meconium - stained amniotic fluid. Ginekol Psl, 2000; 71(8)931 - 5.
13. Jazayeri A. et al.: Elevated umbilical cord plasma erythropoietin level in prolonged pregnancies. Obstet Gynecol 1998 ; 92(1):61 - 3.
14. Jazayeri A. et al. Fetal erythropoietin levels in pregnancies complicated by meconium passage does suggest fetal hypoxia. AM J Obstet Gynecol, 2000 ; 183(1): 188 - 90.
15. Mechande R. et al. Influence of postdatism and meconium on fetal erythropoietin. Perinatol, 1999; 19(7); 479 - 82.