

Jądrzaste krwinki czerwone jako wczesny marker krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego u noworodków

Nucleated red blood cells as an early marker of intraventricular haemorrhage in newborn infants

Krajewski Paweł¹, Kalinka Jarosław², Welfel Ewa¹, Kwiatkowska Maria¹, Pokrzywnicka Małgorzata¹

¹ Klinika Perinatologii i Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

² Pracownia Medycznych i Środowiskowych Zagrożeń Ciąży, Klinika Perinatologii i Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena przydatności liczby jądrzastych krwinek czerwonych (erytroblastów) we krwi noworodków w pierwszych 12 godzinach po urodzeniu jako wczesnego markera krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.

Materiał i metoda: Badaniem retrospektywnym objęto 210 noworodków (donoszonych i wcześniaków) urodzonych w Klinice Perinatologii i Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie od 1.01.2003 do 31.12.2006, u których w pierwszych 12 godzinach po urodzeniu w (rozmazie) morfologii krwi stwierdzono obecność erytroblastów.

Badano korelację pomiędzy liczbą erytroblastów a obecnością krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, stwierdzanego ultrasonograficznym badaniem przezciemiączkowym głowy noworodka pomiędzy jego 3 a 7 dobą życia. Za podwyższoną liczbę jądrzastych krwinek czerwonych uznano powyżej 20 erytroblastów/100 krwinek białych. Materiał poddano analizie statystycznej, zastosowano współczynnik korelacji rang Spearmana, test chi-kwadrat, test Manna-Whitneya. Za znamienne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki: W grupie 210 badanych noworodków urodzonych w Klinice Perinatologii UM w Łodzi u 71 (33,81%) stwierdzono w pierwszym tygodniu życia krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego, w tym krwawienie wewnątrzczaszkowe I lub II stopnia wystąpiło u 61 noworodków, co stanowi 85,92% tej grupy, natomiast krwawienie III lub IV stopnia – u 10 noworodków (14,08%). U 50 noworodków z IVH (70,42%) liczba erytroblastów przekraczała 20/100 krwinek białych. Średni poziom erytroblastów dla noworodków z IVH wyniósł 87,46 (146,49), natomiast dla grupy bez IVH 38,86 (7,82).

Adres do korespondencji:

Jarosław Kalinka
Klinika Perinatologii
I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37
e-mail: j.kalinka@csk.am.lodz.pl

Otrzymano: 20.07.2007
Zaakceptowano do druku: 03.11.2007

Krajewski P, et al.

Do zbadania zależności pomiędzy poziomem erytroblastów a krwawieniem do ośrodkowego układu nerwowego zastosowano współczynnik korelacji rang Spearmana, test chi-kwadrat oraz test Manna-Whitneya i stwierdzono, że istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy poziomem erytroblastów a wystąpieniem krwawienia wewnątrzczaszkowego, $p=0,0048$.

Wnioski: Pourodzeniowa (do 12 godzin) ocena liczby jądrzastych krwinek czerwonych u noworodków może być wczesnym, nieinwazyjnym markerem wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Słowa kluczowe: **jądrzaste krwinki czerwone / noworodek / krwawienie dokomorowe /**

Abstract

Introduction: The aim of the paper was to evaluate the usability of nucleated blood cells count in newborn infants in the first 12 hours after their birth as an early marker of intraventricular haemorrhage.

Material and methods: The retrospective research included 210 newborns (both born at term and prematurely), delivered at the Department of Clinical Sciences of Perinatology of the I Chair of Gynecology and Obstetrics of the Medical University in Łódź, Poland from 1 January 2003 to 31 December 2006. During the first 12 hours after the birth, the abovementioned infants were diagnosed with nucleated blood cells in their blood count.

The correlation between the number of nucleated blood cells and the occurrence of intraventricular haemorrhage has been investigated. Intraventricular haemorrhage was diagnosed with the use of transfontanel ultrasonography between the third and the seventh day of life. The increased number of erythroblasts was established to be on the level above 20 nucleated blood cells/100 white blood. The material was subject to statistical analysis which included the use of a Spearman's rank correlation coefficient, a chi-square test, and a Mann-Whitney test. The statistically significant level adopted equaled $p < 0.05$.

Results: Out of 210 newborns included in the survey, among 71 (33.81%) intraventricular haemorrhage were diagnosed in the first week of their life. The I and II grade haemorrhage occurred in 61 newborns, which equals 85.92%, and the III or IV grade haemorrhage occurred in 10 patients (14.08%). In case of 50 newborns with IVH (70.42%) the number of nucleated blood cells exceeded 20/100 white blood cells. The average level of erythroblast for newborns with IVH equaled 87.46 (146.49), and in the group without IVH 38.86 (7.82).

In order to examine the relation between the number of nucleated blood cells and the intraventricular haemorrhage a Spearman's rank correlation coefficient was used, as well as a chi-square test and a Mann-Whitney test. On their basis it was concluded that there is a statistically significant relation between the level of erythroblast and the occurrence of intraventricular haemorrhage $p=0,0048$.

Conclusions: The evaluation of the number of nucleated red blood cells in newborn infants can be an early, non-invasive marker of the intraventricular haemorrhage in newborns.

Key words: **newborn / nucleated red blood cells / intraventricular haemorrhage /**

Wstęp

Erytroblasty, czyli jądrzaste krwinki czerwone (nRBC – *nucleated red blood cells*) są obecne we krwi noworodków w chwili urodzenia. Są one produkowane w szpiku kostnym płodu pod wpływem erytropoetyny i magazynowane w szpiku jako prekursorowe komórki retikulocytów i dojrzałych erytrocytów [1, 2, 3].

U noworodków do krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (IVH – *intraventricular haemorrhage*) może dochodzić w stanach patologicznych ostrego lub przewlekłego niedotlenienia, a towarzyszący temu stres powoduje uwalnianie erytroblastów ze szpiku [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Krwawienie wewnątrzczaszkowe jest ważną przyczyną zaburzeń w rozwoju neurologicznym oraz śmiertelności noworodków. Ponad 50% IVH występuje w pierwszych 24 godzinach życia, a mniej niż 5% pomiędzy 4 a 5 dobą [8]. Nadal poszukuje się nieinwazyjnych markerów pozwalających na wczesne wykrycie tego groźnego powikłania.

Cel pracy

Celem pracy była ocena przydatności liczby jądrzastych krwinek czerwonych we krwi noworodków w pierwszych 12 godzinach po urodzeniu jako wczesnego markera krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.

Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto 210 noworodków (donośzonych i wcześniaków) urodzonych w Klinice Perinatologii I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie od 1.01.2003 do 31.12.2006, u których w pierwszych 12 godzinach po urodzeniu w morfologii krwi stwierdzono obecność erytroblastów. Za podwyższoną liczbę jądrzastych krwinek czerwonych uznano powyżej 20 erytroblastów/100 krwinek białych [7].

Badano korelację pomiędzy liczbą erytroblastów a obecnością krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, które stwierdzono ultrasonograficznym badaniem przeziemiączkowym głowy pomiędzy 3 a 7 dobą życia. Stopień krwawienia oceniano według czterostopniowej klasyfikacji Papile [4].

Jądrzaste krwinki czerwone jako wczesny marker krwawienia...

Dane uzyskano na podstawie retrospektywnej analizy historii choroby matki i noworodka. Stan pourodzeniowy noworodków oceniano według skali Apgar. Liczbę erytroblastów liczono jako odsetek krwinek białych we wzorze odsetkowym w krwi żyłnej.

Z badanej populacji wyłączono noworodki matek palących, chorych na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, z chorobami nerek i chorobami kardiologicznymi oraz noworodki hipotroficzne, z konfliktem serologicznym, infekcją wrodzoną, z cięża mnogich i z wadami wrodzonymi.

Materiał poddano analizie statystycznej, stosując współczynnik korelacji rang Spearmana, test chi-kwadrat, test Manna-Whitneya. Za znamienne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystykę badanej populacji noworodków przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka badanej populacji noworodków.

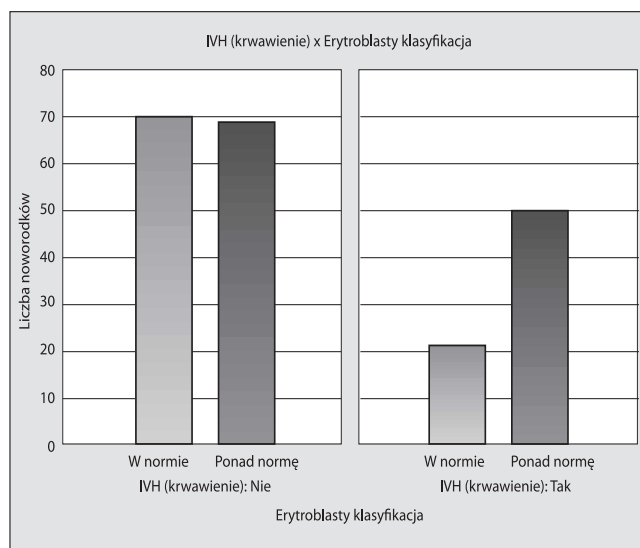
Parametry	Noworodki z erytroblastami z IVH (N=71)	Noworodki z erytroblastami bez IVH (N=139)	Istotność statystyczna p
1. Sposób porodu:			
cięcie cesarskie	55 (77,46%)	97 (69,78%)	0,2248
siłami natury	16 (22,54%)	40 (28,78%)	0,3493
kleszcze	0	2 (1,44%)	-
2. Masa urodzeniowa (g)	1463,54 ($\pm 660,44$)	2154,46 ($\pm 854,72$)	0,0000
3. Płeć:			
męska	41 (51,75%)	70 (50,36%)	0,8911
żeńską	30 (48,25%)	69 (49,64%)	0,8910
4. Wiek ciąży	31,49 ($\pm 3,81$)	34,39 ($\pm 4,29$)	0,0000
<37 Hbd	65 (91,55%)	94 (67,63%)	0,0002
≥ 37 Hbd	6 (8,45%)	45 (32,37%)	0,0002
5. Apgar po 1 min.	4,64 ($\pm 2,08$)	6,16 ($\pm 2,46$)	0,0000
6. Erytroblasty (n / średnia \pm SD)	10-860 87,47 ($\pm 146,49$)	10-330 38,86 ($\pm 52,37$)	0,0012
7. IVH:			
I/II stopień	61 (85,92%)	-	-
III/IV stopień	10 (14,08%)	-	-

W grupie 210 badanych noworodków, u których były obecne erytroblasty, urodzonych w Klinice Perinatologii UM, u 71 (33,81%) stwierdzono w pierwszym tygodniu życia krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego. Dotyczyło ono w 91,55% noworodków urodzonych przed 37 tygodniem trwania ciąży ze średnią masą 1463,54 ($\pm 660,44$) gramów, a średnia ocena w skali Apgar w tej grupie wyniosła 4,64 ($\pm 2,08$) punktów. Krwawienie wewnątrzczaszkowe I lub II stopnia wystąpiło u 61 noworodków, co stanowi 85,92% przypadków, natomiast krwawienie III lub IV stopnia stwierdzono u 10 noworodków (14,08%).

W grupie dzieci z IVH liczba erytroblastów wahała się od 21 do 860/100 krwinek białych. U 70,42% noworodków z krwawieniem wewnątrzczaszkowym liczba erytroblastów przekraczała 20/100 krwinek białych (średnio 118,66 \pm 165,22). (Tabela II, tabela III).

Do zbadania zależności pomiędzy poziomem erytroblastów a krwawieniem do ośrodkowego układu nerwowego (zmienna mierzona na skali porządkowej IVH) zastosowano współczynnik korelacji rang Spearmana. Wartość współczynnika korelacji wyniosła dla całej grupy 0,2397 ($p=0,0004$). Oznacza to, że istnieje słaba korelacja dodatnia pomiędzy poziomem erytroblastów a IVH dla całej grupy. Wzrost poziomu erytroblastów może więc współistnieć z większym stopniem krwawienia.

Traktując IVH i erytroblasty jako kategorie (IVH – tak lub nie; erytroblasty – w normie lub ponad) test chi-kwadrat wykazał również, że istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy IVH a liczbą erytroblastów ($p=0,00404$). Współczynnik kontyngencji dla tablicy dwudzielczej wyniósł 0,19. (Rycina 1).



Rycina 1. Histogramy skategoryzowane dla erytroblastów i IVH.

Biorąc pod uwagę wartości liczbowe erytroblastów w dwóch grupach noworodków tj. z IVH i bez IVH, średni poziom erytroblastów dla noworodków z IVH wyniósł 87,46 ($\pm 146,49$), natomiast dla drugiej grupy bez IVH 38,86 ($\pm 7,82$). Różnica w poziomach erytroblastów dla obu grup jest istotna statystycznie – wyższe wartości dla grupy z IVH ($p=0,0012$ – dla testu Manna-Whitneya). Fakt ten świadczy o tym, że może istnieć istotna statystycznie zależność pomiędzy poziomem erytroblastów a wystąpieniem krwawienia.

Dyskusja

Niedotlenienie okołoporodowe (ostre czy przewlekłe) jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u noworodków [2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12].

Tabela II. Charakterystyka badanej populacji noworodków z uwzględnieniem ilości erytroblastów.

Parametry	Noworodki z IVH		Poziom p	Noworodki bez IVH		p
	nRBC ≤ 20 (N=21)	nRBC > 20 (N=50)		nRBC ≤ 20 (N=70)	nRBC > 20 (N=69)	
1. Sposób porodu:						
cięcie cesarskie	13 (61,90%)	42 (84,00%)	0,0467	42 (60,00%)	55 (78,26%)	0,0234
siłami natury	8 (38,10%)	8 (16,00%)	0,0467	27 (38,57%)	13 (18,84%)	0,0105
kleszcze	0	0	1,0000	1 (1,43%)	1 (1,45%)	1,0000
2. Masa urodzeniowa (g)	1767,14 (± 169,13)	1332,30 (± 573,63)	0,0108	2368,55 (± 778,01)	1939 (± 885,32)	0,0029
3. Płeć:						
męska	15 (71,43%)	26 (52,00%)	0,1438	29 (41,43%)	41 (59,42%)	0,0356
żeńską	6 (28,57%)	24 (48,00%)	0,1238	41 (58,57%)	28 (40,58%)	0,0356
4. Wiek ciążowy	32,00 (± 4,45)	31,26 (± 3,58)	0,4691	35,60 (± 3,70)	33,12 (± 4,52)	0,0006
<37 Hbd	18 (85,71%)	47 (94,00%)	0,2227	41 (58,57%)	53 (76,81%)	0,0246
≥37 Hbd	3 (14,29%)	3 (6,00%)	0,2704	29 (41,43%)	16 (23,19%)	0,0246
5. Apgar po 1 min.	4,67 (± 2,22)	4,60 (± 2,05)	0,9032	6,59 (± 2,31)	5,70 (± 2,55)	0,0326
6. Erytroblasty	10-20 13,19 (± 3,03)	21-860 118,66 (± 165,22)	0,0048	10-20 13,71 (± 3,53)	21-330 64,38 (± 65,13)	0,0000
7. IVH:						
I/II stopień	19 (90,48%)	42 (84,00%)	0,5111	-	-	-
III/IV stopień	2 (9,52%)	8 (16,00%)	0,4396			

Okołoporodowa asfiksja (niedotlenienie) jest powikłaniem występującym w około 5-10% porodów [13]. Krwawienie wewnątrzczaszkowe jest najczęstszą przyczyną uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u noworodków, szczególnie u dzieci z małą urodzeniową masą ciała i wymagających intensywnego leczenia (wahania krążenia systemowego, brak autoregulacji ciśnienia w krążeniu mózgowym) [10, 14].

W następstwie niedotlenienia lub niedokrwienia dochodzi do zmniejszenia perfuzji ośrodkowego układu nerwowego i zmian wewnątrzczaszkowych zależnych od dojrzałości noworodka [14]. Do krwawienia dokomorowego najczęściej dochodzi u noworodków z masą poniżej 1500g (około 40%) oraz u około 60% z masą urodzeniową poniżej 1000g. Opisuje się również przypadki prenatalnego IVH [15]. Czynnikiem ryzyka IVH są: skrajne wcześniactwo, zamartwica okołoporodowa, niedotlenienie (wzrost ciśnienia tętniczego), hiperkapnia (zwiększenie przepływu mózgowego), kwasica, zespół zaburzeń oddychania, odma opłucnowa czy nagły wzrost ciśnienia tętniczego [9, 15].

Erytropoetyna, która jest produkowana przez płód w stanie hipoksji, indukuje erytropoezę i powoduje wzrost liczby uwalnianych erytroblastów w celu zwiększenia hematokrytu i zdolności przenoszenia tlenu przez krew [1]. Poziom erytroblastów znalezionych u noworodków do 12 godzin po urodzeniu koreluje z niedotlenieniem występującym między 48 a 72 godziną przed urodzeniem [4, 16].

Według Korst i wsp. [5] wzrost liczby erytroblastów jako marker płodowej asfiksji koreluje z późniejszymi niekorzystnymi następstwami neurologicznymi u noworodków i może pomóc w określeniu czasu wystąpienia niedotlenienia u płodu.

Erytroblasty są obecne u zdrowych noworodków urodzonych w dobrym stanie (liczba ich nie przekracza 10/100 krwinek białych) [13, 17], a u noworodków urodzonych przedwcześnie nie przekracza 20/100 krwinek białych i jest ona zależna od wieku płodowego [7, 18].

Zwiększenie liczby jądrzastych krwinek czerwonych we krwi noworodków obserwuje się w przypadku niedotlenienia płodu lub noworodka, ostrej utraty krwi, a także w ciąży powikłanych zakażeniem TORCH, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, nikotynizmem u matki czy infekcją wrodzoną, konfliktem serologicznym lub wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (IUGR), [3, 4, 17, 18, 19].

Nie zaobserwowano korelacji między liczbą erytroblastów a sposobem porodu czy długością jego trwania [13].

Tabela III. Tablica wielodziedziczna dla kategorii erytroblastów i IVH.

Erytroblasty	IVH		Suma
	Nie	Tak	
W normie	70 (50,35%)	21 (29,58%)	91
Ponad normę	69 (49,64%)	50 (70,42%)	119
Suma	139	71	210

Jądrzaste krwinki czerwone jako wczesny marker krwawienia...

Obecnie jako parametrów wskazujących na niedotlenienie okołoporodowe i zwiększone ryzyko wystąpienia uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego używa się: oceny w skali Apgar, gazometrii z naczyń pępowinowych, pomiaru pH ze skalpu noworodka, kryterium obecności wód zanieczyszczonych smółką. W ostatnim czasie podejmowane są próby oceny przydatności w tym celu podwyższonej liczby erytroblastów [12, 13, 17].

Według Ghosh i wsp. [13] istnieje statystycznie istotna ujemna korelacja pomiędzy liczbą nRBC a wskaźnikami ostrego niedotlenienia, takimi jak ocena w skali Apgar czy pH z tętnicy pępowinowej i korelacja dodatnia przy przewlekłym niedotlenieniu wynikającym np. z nadciśnienia u ciężarnej czy wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania u płodu.

Ferns i wsp. [20] stwierdzili, że niska ocena Apgar oraz niskie pH krwi naczyń pępowinowych są związane z liczbą erytroblastów oraz stanem pourodzeniowym dziecka, a erytroblasty są użytecznym markerem poważnych i wczesnych następstw okołoporodowego niedotlenienia. Wyraźny związek pomiędzy zwiększeniem liczby nRBC a niskim pH krwi pępowinowej (niewyrównana kwasica oddechowa czy metaboliczna) oraz wzrostem niedoboru zasad obserwowali Perri i wsp. [3, 6, 17] oraz Hanlon-Lundberg i wsp. [7].

Podwyższona liczba nRBC według Silvy i wsp. związana jest z przewlekłym niedotlenieniem i jego następstwami, natomiast ostre, śródporodowe niedotlenienie nie powoduje wzrostu liczby erytroblastów zaraz po urodzeniu [3].

Green i wsp. [4] wykazali, że stopień IVH wywiera duży wpływ na bezwzględną liczbę erytroblastów. Liczba co najmniej $2 \times 10^9/L$ w 1 dobie ma czułość 63% i swoistość 79% w przewidywaniu krwawienia III i IV stopnia [4].

Uważają oni, że narastanie lub podwyższony poziom bezwzględnej liczby erytroblastów u wcześniaków jest potencjalnym markerem zagrożenia lub obecności ciężkiej postaci krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego i może być odbiciem zmienionej pre- lub postnatalnie erytropoezy.

W badanej przez nas populacji noworodków potwierdziła się dodatnia korelacja pomiędzy liczbą erytroblastów a wystąpieniem krwawienia wewnątrzczaszkowego. Philip i wsp. [11] i Thilaganathan i wsp. [12] zaobserwowali również, że wysoka liczba nRBC była widoczna u noworodków uszkodzonych neurologicznie.

Innego zdania są Silva i wsp. [3], którzy obserwowali u wcześniaków z uszkodzeniem istoty białej mózgu znaczący wzrost liczby erytroblastów (czułość 56,7% i specyficzność 57,9%). Uznali oni jednak, że nie powinno się używać podwyższonej liczby nRBC jako markera późniejszego uszkodzenia mózgu, ponieważ etiologia tej patologii może być wieloczynnikowa.

Według Ghosha i wsp. [13] liczba erytroblastów była istotnie wyższa u noworodków z encefalopatią niedokrwienno-niedotlenieniową. Liczba nRBC jako prosty, nieinwazyjny test korelujący z ostrym śródporodowym jak i przewlekłym niedotlenieniem, może być używany jako solidny i pewny wskaźnik wczesnych powikłań noworodkowych (*early neonatal outcome*).

Minior i wsp. [21] obserwowali korelację pomiędzy wzrostem liczby nRBC a wystąpieniem krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego czy liczbą zgonów wśród

hipotroficznym noworodków i stwierdzili, że narastanie liczby erytroblastów może być niezależnym markerem złego stanu okołoporodowego tych dzieci.

Wyniki naszego badania wskazują, że ocena liczby jądrzastych krwinek czerwonych u noworodków w pierwszych 12 godzinach po urodzeniu może być wczesnym, nieinwazyjnym markerem wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Wnioski

Pourodzeniowa (do 12 godzin) ocena liczby jądrzastych krwinek czerwonych u noworodków może być wczesnym, nieinwazyjnym markerem wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Piśmiennictwo

- Buonocore G, Perrone S, Gioia D, [et al.]. Neonatal nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181, 6, 1500-1505.
- Vatansver U, Acunas B, Demir M, [et al.]. Nucleated red blood cell counts and erythropoietin levels in high-risk neonates. *Pediatr Int.* 2002, 44, 590-595.
- Silva A, Smith R, Lehmann C, [et al.]. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol.* 2006, 107, 550-556.
- Green D, Hendon B, Mimouni F. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Pediatrics.* 1995, 96, 475-478.
- Korst L, Phelan J, Ahn M, [et al.]. Nucleated red blood cells: an update on the marker for fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 175, 843-846.
- Perri T, Ferber A, Digli A, [et al.]. Nucleated red blood cells in uncomplicated prolonged pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004, 104, 372-376.
- Borkowski W. Problemy hematologiczne okresu noworodkowego. W: *Neonatologia*. Pod red. Łozińska D, Twarowska I. Warszawa: PZWL, 1993, 280-295.
- Linder N, Haskin O, Levit O, [et al.]. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics.* 2003, 111, 590-595.
- Halliday H, McClure G, Reidl M. Zaburzenia neurologiczne. W: *Intensywna terapia noworodka*. Red. wyd. pol. Piotrowski A. Bielsko Biala: Alfa Medica Press. 1999, 265-281.
- Międzynarodowy Przegląd Postępów w Neonatologii* - sprawozdanie z Sympozjum prof. Vert P. Monachium, Niemcy: 1993, 1-8.
- Philip A, Tito A. Increased nucleated red blood cells in small for gestational age infants with very low birth weight. *Am J Ois Child.* 1989, 143, 164-169.
- Thilaganathan B, Athanasiou S, Ozmen S, [et al.]. Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterine hypoxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994, 70, 192-194.
- Ghosh B, Mittal S, Kumar S, [et al.]. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003, 81, 267-271.
- Kornacka M. Krwawienia śródkomorowe i okołokomorowe u noworodków. W: *Neonatologia*. Pod red. Łozińska D, Twarowska I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1993, 200-208.
- Hermansen M. Zespoły neurologiczne. W: *Neonatologia*. Pod red. Gomella T, Cunningham M, Eyal F. Katowice: ŚIAM. 1993, 377-391.
- Phelan J, Korst L, Ahn M, [et al.]. Neonatal nucleated red blood cell and lymphocyte counts in fetal brain injury. *Obstet and Gynecol.* 1998, 91, 485-489.
- Hanlon-Lundberg K, Kirby R. Nucleated red blood cells as a marker of acidemia in term neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 181, 196-201.
- Hermansen M. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001, 84, 211-215.
- Hanlon-Lundberg K, Kirby R. Association of ABO incompatibility with evaluation of nucleated red blood cells counts in term neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 1532-1536.
- Ferns S, Bhat V, Basu D. Value of nucleated red blood cells in predicting severity and outcome of perinatal asphyxia. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004, 47, 503-505.
- Minior V, Bernstein P, Divon M. Nucleated red blood cells in growth - restricted fetuses: associations with short-term neonatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2000, 15, 165-169.