



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İZOİMMUNHEMOLİTİK HASTALIĞI OLAN
YENİDOĞANLARDA İVİĞ TEDAVİSİNİN UYUŞMAZLIK
TİPİNE GÖRE KLİNİK SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Gonca ÖZÇELİK

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2018

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İZOİMMUN HEMOLİTİK HASTALIĞI OLAN
YENİDOĞANLARDA İVİG TEDAVİSİNİN
UYUŞMAZLIK TİPİNE GÖRE KLİNİK SEYRİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Gonca ÖZÇELİK

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

AFYONKARAHİSAR 2018

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

Tez başlığı : İZOİMMUN HEMOLİTİK HASTALIĞI OLAN
YENİDOĞANLARDA İVİG TEDAVİSİNİN
UYUŞMAZLIK TİPİNE GÖRE KLİNİK SEYRİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi hazırlayan : Arş. Gör.Dr. Gonca ÖZÇELİK

Tez Savunma Tarihi : 21.09.2018

Tez Kabul Tarihi : 21.09.2018

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Doç.Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

Üye
Doç.Dr. Ahmet Afşin KUNDAK Doç.Dr.Ebru YILMAZ KESKİN

ONAY
DEKAN
Prof.Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, bilgisi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bu tezin oluşmasında emeği olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Ahmet Afşin Kundak'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen hocalarım Sayın Doç. Dr. Ayşegül Bükülmez 'e, Sayın Doç. Dr. Tolga Altuğ Şen'e, Sayın Doç. Dr. Ayhan Pektaş'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Eker'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Tolunay Oflu'ya,

Araştırma süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca attığım her adımda yanımda olan yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, bana güç veren ve bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
TABLolar ÇİZELGESİ.....	VI
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VII
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....	3
2.1.1. BİLİRUBİN ÜRETİMİ	3
2.1.2. BİLİRUBİN ATILIMI	3
2.2. YENİDOĞAN FİZYOLOJİK SARILIĞI	4
2.3. YENİDOĞAN HİPERBİLİRUBİNEMİSİ	5
2.3.1. HİPERBİLİRUBİNEMİ TANIMI	5
2.3.2. HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENLERİ	7
2.3.2.1. ARTMIŞ ÜRETİM	7
2.3.2.2. AZALMIŞ ATILIM.....	7
2.3.2.3. ARTMIŞ ENTEROHEPATİK DOLAŞIM	9
2.4. İZOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ.....	10
2.4.1. TİPLERİ	10
2.4.1.1. RH (D) HEMOLİTİK HASTALIĞI.....	11
2.4.1.2. ABO HEMOLİTİK HASTALIĞI	11
2.4.1.3. DİĞER KAN GRUBU ANTİKORLARI	12
2.4.2. TANI	12
2.4.3. AYIRICI TANI	14

2.4.3.1. ERİTROSİT MEMBRAN KUSURLARI	15
2.4.3.2. ERİTROSİT ENZİM KUSURLARI	16
2.4.3.3. GİLBERT SENDROMU	18
2.5. TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	18
2.5.1. ANTENAL YÖNETİM.....	18
2.5.2. POSTNATAL YÖNETİM	19
2.5.2.1. DOĞUMHANE YÖNETİMİ	20
2.5.2.2. ERKEN ANEMİ	20
2.5.2.3. GEÇ ANEMİ	23
2.5.2.4. HİPERBİLİRÜBİNEMİ	24
2.6. İNTRAVENÖZ İMMÜN GLOBÜLİN (İVİG)	30
2.6.1. İVİG YAN ETKİLERİ.....	31
2.6.1.1. KISA DÖNEM YAN ETKİLER	32
2.6.1.2. GECİKMİŞ YAN ETKİLER.....	33
2.6.1.3. GEÇ YAN ETKİLER	35
III. GEREÇ YÖNTEM.....	37
IV. BULGULAR.....	42
V. TARTIŞMA	51
VI. SONUÇ	59
VII. ÖZET	61
VIII. SUMMARY	62
IX. KAYNAKÇA.....	63
X. ETİK KURUL ONAYI.....	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ABE	: Akut bilirubin ensefalopatisi
BIND	: Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon
CO	: Karbon monoksit
DAT	: Direkt Coombs Testi (Direkt antiglobülin testi-DAT)
DİK	: Disemine intravasküler koagulasyon
ES	: Eritrosit süspansiyonu
FT	: Fototerapi
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HDFN	: Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı
HO	: Hemoksijenaz
HS	: Herediter Sferositoz
İAT	: İndirekt Coombs Testi (indirekt antiglobulin testi)
İgG	: İmmünglobulin G
İU	: İnternasyonal ünite
İV	: Damar içi
İViG	: İntravenöz immünglobulin
KD	: Kan değişimi
Mcg	: Mikrogram
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NEK	: Nekrotizan enterokolit
PK	: Piruvat Kinaz
RBC	: Kırmızı kan hücreleri
rh EPO	: Rekombinant insan eritropoetini (epoetin alfa)
Rh	: Rhesus
STB	: Serum total bilirubini
TB	: Total bilirubin
TcB	: Transkutan bilirubin
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
UGT1A1	: Üridin difosfoglukonurat glukuronoziltransferaz

TABLÖLER ÇİZELGESİ

Sayfa

Tablo 2-1.	Hiperbilirubinemili yenidoğanda değerlendirme.....	19
Tablo 2-2.	Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları.....	28
Tablo 4-1.	Hastaların genel özellikleri	43
Tablo 4-2.	Hastaların genel özellikleri ile enzim ve kan değerleri.....	44
Tablo 4-3.	Cinsiyete göre Coombs, uyumsuzluk tipi, tedavi seçeneği, eritrosit süspansiyonu, İVİG verilme sayısı ve kan grubu karşılaştırması	45
Tablo 4-4.	İVİG verilme sayısı ile Coombs pozitifliğinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4-5.	Uyumsuzluk tipine göre doğum haftası, doğum kilosu, Hemoglobin, Bilirubin, Hemokrit değerleri ve AST, ALT, LDH düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4-6.	Tedavi seçeneği ile uyumsuzluk tipinin karşılaştırılması	48
Tablo 4-7.	Uyumsuzluk tipi ile Coombs karşılaştırması	48
Tablo 4-8.	AST, ALT, LDH değerlerinin Coombs testi sonuçlarına göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 4-9.	Eritrosit süspansiyonu, yapılan kan değişimi sayısı ve tedavi seçeneği ile kan gruplarının karşılaştırılması.....	49

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa

Şekil 2-1. Hepatositlerden bilirubin atılımı	4
Şekil 2-2. Bhutani nomogramı.....	6
Şekil 2-3. 35 ya da daha fazla gebelik haftasındaki bebeklerde kan değişimi için talimatlar.....	22
Şekil 2-4. Fototerapi Mekanizması.....	25
Şekil 2-5. Hiperbilirubinemi tedavisi yaklaşımı özet tablosu.....	30
Şekil 3-1. ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları	39
Şekil 3-2. Kan grubu kitleri	39
Şekil 3-3. Direk coombs testi kitleri	41

I. GİRİŞ

Bilirubin mukoza ve derideki birikimi cildin ve skleraların sararmasıyla sonuçlanır. Temel nedeni “hiperbilirubinemi” olan bu durum sarılık olarak adlandırılmaktadır. Fakat sarılığın gözle görülebilmesi için serum total bilirubin düzeyinin 5 mg/dl’nin üzerine çıkması gerekmektedir (1). Yenidoğanlarda sık görülen bu tablonun yaşamın ilk haftasında üçte iki oranlarında görüldüğü bilinmektedir (2).

Türkiye’de yapılan bir araştırmada hastanede doğan bebeklerde tedavi ihtiyacı olan hiperbilirubinemili hasta oranı term yenidoğanlarda %10.5, preterm yenidoğanlarda %25.3 bulunmuştur (3). Başka bir araştırmada ise sarılık nedeniyle hastaneye yatırılan yenidoğanların %12 sinin serum total bilirubin düzeyinin 25 mg/dl’nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. %65.6 vakada neden belirlenemezken; geriye kalan vakaların %20’sinin izoimmünizasyon, %7.5’inin sepsis, %5’inin G6PD eksikliği, %1.4’ünün hipotiroidi olduğu belirtilmiştir (4).

Yenidoğanların birçoğunda ilk haftada meydana gelen geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır. Fizyolojik sarılık; bilirubin üretiminde artış, bilirubin klerensinde azalma ve enterohepatik dolaşımda artış gibi yenidoğanlardaki bilirubin metabolizmasındaki farklılıklar sonucunda oluşur. Bu durum, yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar (5-7).

Fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı dışındaki tüm nedenler patolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır (8). Yenidoğan bebeklerde patolojik sarılık; bilirubin aşırı üretimi , bilirubin hepatosit alımında ya da konjugasyon mekanizmalarında kısmi veya tam eksiklik sonucunda meydana gelir (9). Serum total bilirubin konsantrasyonu term yenidoğanlarda ilk gün 5 mg/dl, ikinci gün 10 mg/dl, daha sonraki günlerde 12-15 mg/dl’den fazla olursa patolojik indirekt hiperbilirubinemi olarak kabul edilir (9).

Patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri içinde en sık görülenlerden biri anne ile bebek arasında ABO veya Rhesus (Rh) uygunsuzluğu ile oluşan izoimmün hemolitik anemidir (10).

İntravenöz immünoglobulin (İVİG); coombs (+) Rh, ABO veya subgrup uyuşmazlıklarında kullanılabilen bir tedavidir. İVİG'in etkisi tam olarak bilinmese de retiküloendotelial sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. Bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır (11).

İVİG, Rh veya ABO uyuşmazlığı sonucu hemolitik hastalığı olan bebeklerde kan değişimi (exchange transfüzyon) ihtiyacını azaltabilmektedir (12-14). Bazı derleme ve meta-analizlerde İVİG alan bebeklerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük oranda exchange transfüzyon uygulandığı gösterilmiştir (12-16). Ancak daha sonra yayınlanan bazı çalışmalar ise İVİG kullanımının transfüzyon oranlarını değiştirmedeğini bildirmiştir (17, 18). Bu konuda yapılan güncel bir meta-analizde ise yüksek bias riski taşıyan yayınlarda fayda sağlandığı belirtilirken düşük bias riski taşıyan çalışmalarda fayda gösterilemediğinden yenidoğanların Rh hemolitik hastalığında İVİG'nin etkinliğinin belirsizliğini koruduğu sonucuna varılmıştır (19).

Bu çalışmada İVİG alan ve izoimmun hemolitik hastalığı olan yenidoğanların uyuşmazlık tipine göre (Rh,ABO,subgrup) İVİG tedavisinin klinik seyri amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

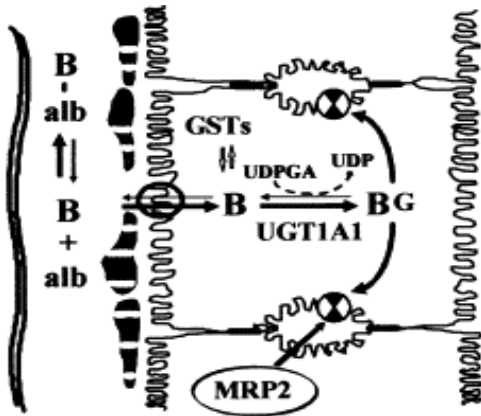
Yenidoğan hiperbilirubinemisinin patogenezinin anlaşılması için bilirubin metabolizmasında temel basamakların bilinmesi gereklidir.

2.1.1. BİLİRUBİN ÜRETİMİ

Bilirubin yaklaşık olarak yüzde 80-90'ı hemoglobinin eritrositlerden ayrılması sırasında oluşur. Bilirubin bu ayrılma sonucu ortaya çıkan hem katabolizmasının bir ürünüdür. Geriye kalan yüzde 10-20 oranındaki bilirubin, sitokrom ve katalaz gibi eritrosit dışı hem içeren proteinlerin parçalanması ile elde edilir.

Bilirubin iki aşamalı olarak oluşur. Dalak ve karaciğerde olduğu gibi tüm çekirdekli hücrelerde bulunan mikrozomal hemoksijenaz enzimi (HO) hemin parçalanmasını katalize eder ve bu reaksiyon karbon monoksit (CO) ve biliverdin oluşumuyla sonuçlanır. Biliverdin daha sonra biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine dönüştürülür.

2.1.2. BİLİRUBİN ATILIMI



Şekil 2-1. Hepatositlerden bilirubin atılımı(20)

B:bilirubin, BG: beta glukuronidaz, UDP: üridin difosfat, UDPGA: üridin difosfoglukuronik asit, GSTs: glutatyon S-transferaz, MRP2: kanaliküler multi-ilâç rezistans protein 2, UGT: üridin difosfoglükuronosiltransferaz, UGT1A1: bilirubin-UGT-1

Bilirubinin klirensi ve atılımı aşağıdaki basamaklarda gerçekleşir:

- Karaciğere alımı- Albümine bağlı dolaşımdaki bilirubin karaciğere taşınır. Bilirubin albuminden ayrılır ve hepatositler tarafından alınır.
- Konjugasyon- Hepatositlerde UGT1A1 (üridin difosfoglukonurat glukuronosiltransferaz) bilirubinin glukuronik asit ile konjugasyonunu katalize eder ve bilirubin diglukuronidaz ve daha az miktarda bilirubin monoglukuronidaz üretir.
- Safraya atılımı- Konjuge bilirubin kanaliküler taşıyıcılara bağlı aktif bir süreçte safra içine salgılanır ve sindirim sistemine atılır. Konjuge bilirubin bağırsak epitel hücreleri tarafından yeniden absorbe edilemez. Doğumda bebeğin bağırsakları sterildir ve sonrasında yenidoğanların bağırsakları çok az bakteri içerir. Bu nedenle çok az konjuge bilirubin ürobiline indirgenebilir. Bebekler bağırsak mukozasında konjuge bilirubini dekonjuge eden beta-glukuronidaz içerir. Dekonjuge bilirubin bağırsak duvarı vasıtasıyla yeniden emilebilir ve dolaşıma geri dönebilir. Bu işlem "bilirubinin enterohepatik dolaşımı" olarak bilinir.

2.2. YENİDOĞAN FİZYOLOJİK SARILIĞI

Patolojik olmayan sarılık; bilirubin üretiminde artış, bilirubin klerensinde azalma ve enterohepatik dolaşımda artış gibi yenidoğanlardaki bilirubin metabolizmasındaki farklılıkların sonucu olarak oluşur.

Yenidoğan bebeklerde bilirubin üretimi yetişkinlerden iki ila üç kat daha fazladır. Bu durum, yenidoğanların daha fazla eritrosite sahip olmaları (hematokrit, yüzde 50 ila yüzde 60 arasında) ve fetal eritrositlerin daha kısa ömürlü olması (120 gün olması gerekirken yaklaşık 85 gün) ile ilişkilidir.

Yenidoğanlarda esasen üridin difosfoglukonurat glukuronoziltransferaz (UGT1A1) enziminin eksikliğinden dolayı bilirubin klerensi azdır. Yedi günlük term bebeklerde UGT etkinliği erişkin karaciğerin yaklaşık yüzde 1'idir ve 14. haftaya kadar erişkinlerdeki seviyelere ulaşmaz (21).

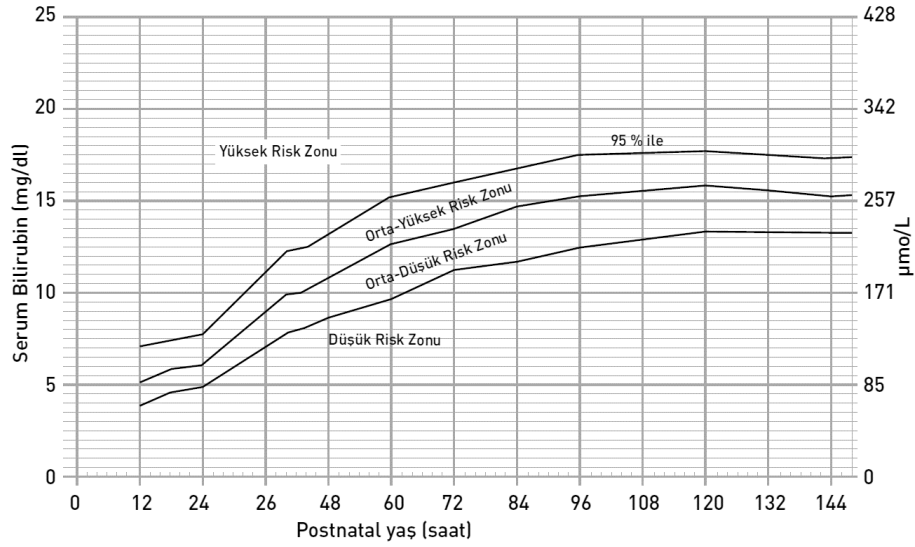
Ayrıca bilirubinın enterohepatik dolaşımında da bir artış vardır ve bu durum yenidoğanlardaki bilirubin yükünü daha da arttırır. Bu problemler neredeyse tüm yenidoğanlarda ortaya çıkan düşük riskli konjuge olmayan bilirubinemi ile sonuçlanır (22).

Primer neonatal sarılık, bilirubin klirens sistemlerinin maturasyonuna bağlı olarak doğumdan sonraki ilk 1-2 hafta içinde hafifler. Hiperbilirubineminin iki haftanın ötesinde devam etmesi daha ileri değerlendirmeleri gerektirir.

2.3. YENİDOĞAN HİPERBİLİRUBİNEMİSİ

2.3.1. HİPERBİLİRUBİNEMİ TANIMI

Hiperbilirubinemi saate spesifik Bhutani nomogramında toplam periferik serum veya plazma bilirubin seviyesinin 95.persentilin üzerinde olması şeklinde tanımlanır (23).



Şekil 2-2. Bhutani nomogramı (24)

Postnatal yaş ve transkutan veya total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu ≥ 2 farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip bilirubinin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir.

Şu özellikler ciddi hiperbilirubinemiye akla getirmelidir (25):

- Sarılığın ilk 24 saatte (genellikle hemoliz nedeniyle artan bilirubin üretiminin neden olduğu) fark edilmesi
- TB (total bilirubin) in saate spesifik nomogramda 95. persantil seviyesinin üzerinde olması
- TB artış oranı, saat başına 0,2 mg/dL'den yüksek olması
- Term bir yenidoğanda ikinci haftadan sonra sarılık görülmesi
- TB <5 mg/dL iken direkt (konjuge) bilirubin konsantrasyonu >1 mg/dl veya TB >5 mg/dl olduğunda direkt (konjuge) bilirubinin toplam bilirubinin % 20' den fazlası olması (26).

2.3.2. HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENLERİ

2.3.2.1. ARTMIŞ ÜRETİM

Patolojik indirekt hiperbilirubineminin en yaygın nedeni hemolitik hastalık süreçlerine bağlı olarak artmış bilirubin üretimi olup aşağıdaki etkenleri içerir (27, 28):

- İzimmünite aracılı hemoliz (örn., ABO veya Rh (D) uyumsuzluğu)
- Kalıtsal eritrosit membran kusurları (örneğin, hereditör sferositoz ve eliptositoz)
- Eritrosit enzimatik defektleri (örneğin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz [G6PD] eksikliği, piruvat kinaz eksikliği ve konjenital eritropoetik porfiriya)
- Ayrıca sepsis, hemolizin bilinen bir nedenidir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte sepsis nedeniyle oksidatif stresin artmasının hücre hasarına duyarlı yenidoğan kırmızı kan hücrelerine zarar verdiği ileri sürülmektedir (29).

Artan kırmızı kan hücresi yıkımına bağlı artmış bilirubin üretiminin diğer nedenleri arasında sefal hematoma ve serebral hematoma gibi nedenlerle kapalı alan içerisinde kanın birikmesi sayılabilir. Ayrıca diyabetik annelerin ve makrozomik bebeklerinde polisitemi nedeniyle bilirubin üretimi artmıştır.

2.3.2.2. AZALMIŞ ATILIM

Bilirubinün glukuronik asit ile konjugasyonunu katalize eden UGT1A1'i kodlayan gendeki kalıtsal kusur bilirubin konjugasyonunu azaltır. Bu durum

hepatik bilirubin klerensini azaltır ve TB seviyelerini artırır (30). Bu bozukluk aşığıda kısaca özetlenen Crigler-Najjar Sendromu tip I ve II'yi ayrıca Gilbert sendromunu da içermektedir.

Crigler-Najjar Sendromu- Crigler-Najjar Sendromu'nun iki türü vardır:

Crigler-Najjar Sendromu Tip I (CN-I): Kalıtsal UGT1A1 bozukluklarının en şiddetli formudur. UGT aktivitesi esasen yoktur ve şiddetli hiperbilirubinemi doğumdan sonraki ilk iki üç gün içinde gelişir. Karaciğer transplantasyonu yapılmadığı sürece bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyonu (BIND) önlemek için hayat boyu fototerapi gerekir. Otozomal resesif geçişlidir.

Crigler-Najjar Sendrom tip II (CN-II): CN-I'den daha hafif şiddettedir. Bu bozuklukta UGT aktivitesi düşüktür ancak saptanabilir düzeydedir. Bazı etkilenmiş çocuklarda ciddi sarılık gelişse de hiperbilirubinemi genellikle fenobarbital tedavisine yanıt verir.

Gilbert Sendromu- Gilbert Sendromu bilirubin glukuronidasyonunun en yaygın görülen kalıtsal bozukluğudur. UGT1A1 geninin promotör bölgesindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (31). Mutasyon, UGT üretiminin azalmasına neden olup non-konjuge hiperbilirubinemiye yol açar. Doğumdan sonraki ikinci haftada devam eden anne sütü sarılığı eşlik eden gilbert sendromundan kaynaklanıyor olabilir.

Diğer nedenler- Azalan bilirubin klerensinin diğer nedenleri; maternal diyabet, konjenital hipotiroidizm ve galaktozemidir.

2.3.2.3. ARTMIŞ ENTEROHEPATİK DOLAŞIM

Bilirubin artmış enterohepatik dolaşımının başlıca nedenleri; anne sütü yetersizliği sarılığı, anne sütü sarılığı ve işlevsel ya da anatomik tıkanıklık sonucu bağırsak motilitesinin bozulmasıdır.

Anne sütü sarılığı- Anne sütü sarılığı geleneksel olarak fizyolojik sarılığın bir haftadan uzun sürmesi olarak tanımlanmıştır. Genellikle doğumdan sonraki üçüncü günden sonra ortaya çıkmakta, ikinci hafta içinde pik yapmakta ve 3-12. haftalar arasında kademeli olarak normal seviyelere gerilemektedir (32, 33). Anne sütü sarılığının yaşamın ilk yedi günü içinde ortaya çıkan aşırı kilo ve sıvı kaybına neden olan anne sütü yetmezliği kaynaklı sarılıktan (suboptimal alım veya açlıktan kaynaklı sarılık) ayırt edilmesi gerekir.

Anne sütü sarılığı olan bebeklerde, doğumdan sonraki birkaç hafta boyunca TB sıklıkla >5 mg/dL seviyesinde olur (33). Hiperbilirubinemi genelde hafif olup müdahale gerektirmese de non-konjuge hiperbilirubinemi olduğundan ve artmadığından emin olmak için izlenmelidir. TB seviyeleri artmaya başlarsa veya konjuge bilirubin önemli bir kısmını oluşturuyorsa neonatal kolestaz da dahil olmak üzere diğer hiperbilirubinemi nedenleri için değerlendirme yapılmalıdır. Eğer değerlendirildikten sonra anne sütü alımı geriye kalan tek geçerli faktör ise 12 haftalık düzelmeye kadar hiperbilirubinemi güvenli bölgede olduğu sürece emzirmeye devam edilebilir (34).

İntestinal obstrüksiyon- Bebekler bağırsak mukozasında konjuge bilirubini dekonjuge eden beta glukuronidaz içerir. Dekonjuge bilirubin bağırsak duvarı vasıtasıyla yeniden emilebilir ve dolaşıma geri dönebilir. Bu işlem "bilirubin enterohepatik dolaşımı" olarak bilinir. İleus veya anatomik nedenli bağırsak tıkanıklığı bilirubin enterohepatik dolaşımını artırır ve sarılık ile sonuçlanır.

Anne sütü yetersizliği sarılığı – Mamaya karşı anne sütü ile beslemenin sarılık ve kernikterus artmış riskiyle ilişkili primer mekanizma anne sütünün kendisinin doğrudan etkisinden ziyade emzirmenin başarılı bir şekilde başlatılamamasıdır. Nüfusa dayalı bir çalışma göstermiştir ki; mama ile beslemeye göre doğru şekilde yapılan emzirmede TB seviyesi daha az yükseldiği görülmüştür (23).

Besin alımında azalma aynı zamanda daha yavaş bilirubin eliminasyonuna ve enterohepatik dolaşımın artmasına sebep olur, bu da TB'nin yükselmesi ile sonuçlanır.

2.4. İZOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Alloimmün HDFN veya eritroblastoz fetalis olarak da bilinen fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (HDFN), maternal immünglobülin G (IgG) tarafından yenidoğan veya fetüs eritrositlerinin yıkılmasına neden olmasından kaynaklanır. Bu antikorlar, annede bulunmayan bir antijeni bulunduran fetal eritrositlerin annenin dolaşımına geçtiğinde üretiminin gerçekleşmesiyle oluşur.

2.4.1. TİPLERİ

Alloimmune HDFN esasen A, B, AB ve O gibi ana kan gruplarını içermekle birlikte Rh uyuşmazlığı ve küçük kan grubu uyuşmazlıkları da (Kell, Duffy, MNS, P ve Diego sistemleri) bu hastalığa sebep olabilir.

Yalnızca maternal immünglobülin G (IgG) HDFN'ye sebep olur çünkü maternal antikorların plasenta üzerinden aktarılması IgA ve IgM'de bulunmayan IgG molekülünün kristalize olabilen (Fc) bileşenine bağlıdır.

2.4.1.1. RH (D) HEMOLİTİK HASTALIĞI

Kişiler, eritrosit üzerinde büyük D antijeninin ekspresyonuna bağlı olarak Rh negatif veya pozitif olarak sınıflandırılır.

Bir Rh (D) negatif annede duyarlılık, daha önceden Rh pozitif eritrositler ile transfüzyon yoluyla Rh antijene maruz kalmasından veya Rh pozitif bir fetüs ile gebelik sırasında eritrositlerin anneye geçmesiyle oluşur. Böylece transfüzyon öyküsü yokluğunda Rh HDFN genellikle ilk gebelikte görülmez. Doğum öncesi Rh (D) immün globulin profilaksisinin uygulanması, Rh (D) negatif olan gebelerde alloimmun sensitizasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır.

Yenidoğan döneminde Rh (D) HDFN'nin klinik bulguları hafif ve kendini sınırlayan hemolitik hastalıktan şiddetli ve hayatı tehdit eden anemiye (örn., Hidrops fetalis) kadar değişebilmektedir. HDFN şiddeti ardışık gebeliklerde artmaktadır. Hiperbilirubinemi genellikle yaşamın ilk 24 saatinde görülür. Bununla birlikte intrauterin transfüzyonlar ve erken doğum da dahil olmak üzere etkilenen gebeliklere yapılan müdahaleler hastalığın ciddiyetini azaltır ve böylelikle yenidoğan morbidite ve mortalitesinde azalmaya neden olur.

2.4.1.2. ABO HEMOLİTİK HASTALIĞI

İnsanlar ABO sisteminde (A, B, AB ve O) dört büyük kan grubuna sahiptirler. Yaklaşık olarak üç ila altıncı aylar arası bireyler, doğal olarak (bakteriler ya da yiyecekler gibi etkenlerle) sahip olmadığı antijenlere karşı A ve/veya B antikorları yapmaya başlarlar. Sonuç olarak ABO HDFN ilk gebelikte ortaya çıkabilir ve hemen hemen tamamı kan grubu O olan annelerde görülür (35).

ABO uyumsuzluğu tüm gebeliklerin yaklaşık yüzde 15'inde gerçekleşmesine rağmen bu gebeliklerin sadece yüzde 4'ünde (yani, tüm gebeliklerin yüzde 0,6'sında) yenidoğan hemolitik hastalığa neden olur.

ABO HDFN'li bebeklerin hastalığı Rh (D) uyumsuzluğuna göre daha hafif seyreder. Etkilenen bebekler genellikle doğumda asemptomatiktir ya da hafif anemiye sahiptir. Genellikle doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde hiperbilirubinemi gelişir. Fototerapi çoğunlukla ABO HDFN'li bebekler için yeterli bir tedavidir. Hidrops fetalis nadirdir ve klinik olarak ağır hemoliz yaygın değildir. Hemoliz bulgusu olan bebeklerin yüzde 0.1'den azı kan transfüzyonu gerektirir (36).

2.4.1.3. DİĞER KAN GRUBU ANTİKORLARI

Uluslararası Kan Transfüzyon Derneği (ISBT) tarafından 300'den fazla antijen içeren toplam 33 kan grubu sistemi tanımlanmıştır. ABO ve Rh grubunun dışındaki Duffy, MNS ve P gibi çeşitli kan grupları da HDFN ile ilişkilidir. Antikorlar, bu antijenlere önceki bir transfüzyondan veya gebelikte maruz kalınan bu antijenleri eksprese eden bakterilere veya virüslere maruz kalmaya yanıt olarak gelişebilmektedir.

Diğer kan gruplarına bağlı olarak gelişen HDFN kliniği hafif hiperbilirubinemiden ağır derece hiperbilirubinemiye (hidrops fetalis dahil) kadar değişebilmektedir. Değişkenlik kısmen kan grubuna bağlıdır. Özellikle anti-Kell HDFN ağır olabilir ve intrauterin müdahale gerektirebilir.

2.4.2. TANI

Aşağıdaki iki kritere uyan durumlarda klinik olarak HDFN'den şüphelenilmelidir:

- Bebekle annesi arasında kan grubu uyumsuzluğu görülmesi- En yaygın uyumsuzluklar şunlardır;
 - Rhesus D (Rh (D)) pozitif bir bebekle, Rh (D) negatif annesi
 - A veya B kan grubu bir bebekle, O kan grubu annesi
- Hemolizin gösterilmesi – HDFN ile uyumlu periferik yayma bulguları; azalmış eritrosit, retikülositoz, makrositoz ve polikromazidir.

HDFN şüphesi olan hastalarda postnatal tanı, direkt veya indirekt antiglobulin testi (DAT / IAT; Coombs testi) ile antikor aracılı hemoliz gösterilerek doğrulanır.

Direk coombs testi, immünoglobulinler veya komplement fraksiyonları ile in vivo sensitize edilmiş kırmızı kan hücrelerinin tespitini sağlar. Pozitif DAT, yenidoğanın eritrositlerinde maternal antikor varlığını gösterir. Bu testte yenidoğan bebeğin antikorla kaplı eritrositleri insan antiglobulin içeren serum ile süspanse edildiğinde yenidoğan eritrositlerin aglütinasyonu, eritrosit yüzeyinde maternal antikorun varlığına işaret eder. Aglütinasyonun büyüklüğü coombs pozitifliğinin şiddeti ile koleredir.

DAT, ABO HDFN'de sensitize eritrositleri algılayamayabilir çünkü A ve B antijenleri yenidoğanlarda daha büyük çocuklar ve yetişkinlere göre daha az gelişmiştir. Ayrıca neonatal eritrositlerde antijenik alanların daha az ve uzak olması Coombs reaktifi ile aglütinasyonu zorlaştıran bir etkidir. DAT negatif ise, bağlanmış maternal antikorların serum içine boşaltılması için bebeğin eritrositlerine bir elüsyon gerçekleştirilir. Sonra yıkanmış serum ile bir İAT yapılır. İAT'de Rh (D), A veya B gibi spesifik bir antijene sahip eritrositler bebeğin serumuyla birlikte inkübe edilir. Antijene spesifik antikorlar eritrositlere yapışır. Eritrositler daha sonra yıkanır ve anti-human globulin içeren serum

(Coombs serum) içinde bekletilir. Anne antikorlu ile kaplı kırmızı hücrelerin aglütinasyonu, yenidoğan serumunda serbest maternal antikorların varlığını ve pozitif bir İAT olduğunu gösterir (37).

Rh HDFN'li intrauterin transfüzyon yapılan bebeklerde DAT negatif olabilir çünkü donör Rh-negatif eritrosit varlığı, aglütinasyonu daha zor hale getirir. Buna karşın İAT güçlü bir şekilde pozitif olarak kalacaktır.

Bebeğin yıkanmış serumunda negatif bir DAT ve IAT ile birlikte, ABO hemolitik hastalığından şüphelenilen bebeklerde hiperbilirubinemi için diğer nedenler araştırılmalıdır. Özellikle glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, piruvat kinaz eksikliği ve Gilbert sendromuyla ilişkili UGT1A1 gen promoteri için değerlendirmeler yapılmalıdır.

ABO hemolitik hastalığı tanısı almış ancak sürekli olarak bilirubin düzeyleri yükselmeye devam eden bebeklerde diğer risk faktörleri için değerlendirme yapılmalıdır. Bu tür yenidoğanlarda ayrı ayrı toplam serum bilirubin düzeyi üzerinde küçük bir etkiye sahip olan iki veya daha fazla faktör sinerjik bir şekilde etkileşime girebilir ve bu da aşırı yüksek bilirubin konsantrasyonlarına ve hatta kernikterusa neden olabilir (38).

2.4.3. AYIRICI TANI

HDFN için ayırıcı tanı, yenidoğan sarılığı ve hemolitik aneminin diğer nedenlerini içerir. HDFN pozitif bir direkt veya indirekt antiglobulin testi (DAT / IAT; Coombs testi) varlığı ile aşağıdaki hastalıklardan ayırt edilebilir fakat bu hastalıkların eş zamanlı olabileceği unutulmamalıdır.

Yenidoğan döneminde konjuge olmayan hiperbilirubinemi ve / veya aneminin ayırıcı tanısı aşağıdaki bozuklukları içerir:

2.4.3.1. ERİTROSİT MEMBRAN KUSURLARI

Hereditör Sferositoz: Nadir görülmesine rağmen hereditör sferositoz (HS), eritrosit hücre membran defektine bağlı hemolitik aneminin en yaygın nedenidir. Bu defektler eritrositlerin ömrü için gerekli olan elastik deforme olabilirliğini ve eritrositlerin sferositik (bikonkav disk) şeklini bozar. HS, eritrosit zar / hücre iskelet proteinlerini kodlayan genlerdeki Spekrin, Ankirin, BAND 3 ve BAND 4.2 mutasyonlarından kaynaklanabilir (39).

Daralmış bölgelerde oluşan mikrosirkülasyonda eritrositler, azalmış esnekliğin sonucunda hemolize olur ve splenik makrofajlar tarafından fagositte edilir.

HS her yaşta ve farklı şiddet derecelerinde görülebilmektedir. Etkilenen bireylerin çoğunda hafif veya orta derecede hemoliz veya hemolitik anemi ve tanıyı kolaylaştıracak bilinen bir aile öyküsü vardır (40). Ciddi hemolizi olan bireylerde hiperbilirubinemiye ek olarak folat eksikliği veya splenomegali gibi ek komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Yenidoğanlar daha sonra şiddetli anemi gelişecek olsa da özellikle ilk üç hafta boyunca ve eritropoetik yanıt yeterli olmamasına rağmen yaşamın ilk yılına kadar normal bir hemoglobin düzeyine sahip olabilmektedir (41). Bir derlemeye göre HS'li yenidoğanların yarısından fazlası yaşamın ilk haftasında anemik değildir (42). Fakat doğumdan birkaç gün sonra anemi gelişebilir ve büyük olasılıkla yaşamın ikinci veya üçüncü haftasında şiddetlenmektedir. Bazı bebekler ilk yıl boyunca kronik transfüzyon gerektirir.

HS yenidoğan döneminde sarılık ve hiperbilirubinemi ile birlikte olabilir. Serum bilirubin düzeyi doğumdan sonraki birkaç güne kadar pik yapmayabilir. Bu dönemde fototerapi ve / veya transfüzyon gereksinimi yaygındır (43).

HS'den şüphelenilen bir yenidoğanın değerlendirilmesi, bir ebeveyninin (veya her iki ebeveyninin) bilinen HS'u olup olmadığına bağlıdır. Hiperbilirubinemi veya hemolitik anemisi olan bir bebeğin bilinen bir aile öyküsü yok ise bir dizi başka olası tanı dikkate alınmalıdır. Negatif Coombs testi ve yüksek MCHC (örn.> 36 g / dL) ile hemolitik anemi HS tanısı ile uyumludur. Bu, HS ile HDFN arasında yararlı bir ayırıcı işarettir çünkü yenidoğanın hemolitik HDFN eritrositleri 33-36 g/dL aralığında MCHC'ye sahip olma eğilimindedir (44). Kan yayması üzerindeki sferositlerin varlığı yararlıdır ancak HS'li bebeklerin üçte birinde belirgin sferositleri yoktur ve HS olmayan bazı yenidoğanlarda sferositler görülebilmektedir (42).

Hereditör Eliptositoz ve ilişkili bozukluklar: Hereditör eliptositoz (HE), periferik kan yaymasında uzamış, oval veya eliptik şekilli eritrositlerin varlığı ile karakterize heterojen bir kalıtsal eritrosit hastalığı grubudur. HE'nin klinik prezentasyonu, klinik olarak asemptomatik olandan ciddi hemolitik anemiye kadar değişkenlik göstermektedir. Eliptositoz, spektrin, protein 4.1 veya bant 3'teki anormalliklerle oluşan hastalıktır.

Aile öyküsü önemli bir yönlendiricidir. HE'de normositik, normokromik anemi (normal MCV-ortalama eritrosit hacmi ve MCHC-ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) görülebilir veya hemoglobin seviyesi normal olabilir (45). Kan yaymasında eliptositler oval, ince, çubuk veya puro şekilli eritrositler olarak görünür. Eliptositlerin yüzdesi eritrositlerin yüzde 15 ila 100'ü arasında değişkendir. Hemoglobin seviyesi ne olursa olsun >%15 eliptosit varsa hemoliz testi uygulanmalıdır. Coombs testi HE'de negatiftir.

2.4.3.2. ERİTROSİT ENZİM KUSURLARI

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) üreten ve eritrositleri oksidatif hasardan koruyan G6PD enzimindeki genetik bir bozukluğun neden olduğu kalıtsal bir hastalıktır. G6PD eksikliği eritrositlerin en sık görülen enzimatik bozukluğudur.

Hastalığın şiddeti, kronik hemoliz gelişme olasılığı ve hemolitik epizotlar ortaya çıktığındaki hemoliz şiddeti; enzim eksikliği derecesine bağlıdır. Bireylerin çoğunluğu asemptomatiktir ve normal durumda hemoliz yoktur. G6PD eksikliği olan bazı bireylerde ilaçlardan, akut hastalıklardan ve bazı gıdalardan kaynaklanan oksidan hasarı sebebiyle akut hemoliz atakları görülür.

Yenidoğan döneminde anemi ve sarılık, ciddi G6PD eksikliği olan kişilerde bildirilmiştir. Sarılık derecesi oldukça değişkendir. Şiddetli olgularda hasta agresif tedavi edilmezse bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon ve kernikterus (kalıcı nörolojik hasar) riski vardır (46). Enzim eksikliği hafif olan yenidoğanlarda nadiren doğumda sarılık bulunur ve pik değeri doğumdan iki ila üç gün sonra görülür (47).

G6PD eksikliği olan bebeklerde neonatal hiperbilirubineminin nedeni net belli değildir. Eritrositlerin hızlanmış parçalanması ve karaciğerin olgunlaşmamış olmasından dolayı artan bilirubin üretiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (48, 49).

Piruvat kinaz eksikliği: Piruvat kinaz (PK) eksikliği, kronik hemolize neden olan kalıtsal otozomal resesif eritrosit enzim bozukluğudur. En sık rastlanan ikinci eritrosit enzim bozukluğudur ancak eritrosit enzim eksikliğinden kaynaklanan en yaygın hemolitik anemi sebebidir.

Üç temel klinik görüntüsü vardır:

- Doğumdan hemen sonra gelişen yenidoğan sarılığı ve sonrasında gelişen kernikterus
- Pozitif bir aile öyküsüne dayanarak tesadüfen veya tipik anemi semptomları ile keşfedilebilen anemi (çocukluk veya yetişkinlik döneminde)

- İnefektif eritropoiezin neden olduğu aşırı demir yükü ve safra kesesi komplikasyonları

PK eksikliği kronik, Coombs-negatif, sfereotik olmayan hemolitik anemi ile karşımıza çıkar. Düşük hemogloblin ve hemotokrit, normal beyaz kan hücresi, artmış MCV ve artmış retikülosit sayısı (>% 50 gibi) görülür.

2.4.3.3. GİLBERT SENDROMU

Gilbert sendromu, bilirubin glukuronidasyonunun en yaygın görülen kalıtsal bozukluğudur. UGT1A1 geninin promotör bölgesindeki bir mutasyon sonucu oluşur; bu da unkonjuge hiperbilirubinemiye yol açan UGT üretiminin azalmasına neden olur. Normal bir hematokrit ve retikülosit sayısı, periferik kan yayması bu hastalığı HDFN'den ayırır.

Aralıklı sarılık epizodu dışında gilbert sendromlu hastaların çoğu asemptomatiktir ve normal fizik muayene bulgularına sahiptir. Laboratuvar testleri genellikle 3 mg /dl 'den az olan toplam bilirubin seviyeleri ile konjuge olmayan hiperbilirubinemiye ortaya koymaktadır.

Doğumdan sonraki ikinci hafta boyunca görülen anne sütü sarılığı, gilbert sendromunun eşzamanlı olarak bulunmasına bağlı olabilmektedir. Gilbert genotipinin genellikle benign bir polimorfizminin TB'yi arttıran başka bir faktörle birleşmesi, çok yüksek TB düzeylerine sahip vakaların (> 25 mg/dl) altta yatan nedeni olarak görülebilmektedir (50).

2.5. TEDAVİ YAKLAŞIMI

2.5.1. ANTENAL YÖNETİM

Gelişmiş ülkelerde potansiyel olarak HDFN'ye neden olabilecek maternal antikorları taramak rutin doğum öncesi bakımın bir parçasıdır. Bu tür antikorlar

saptanırsa maternal antikor titreleri ve fetüsün durumu izlemeye alınır ve gerekirse eritrosit transfüzyonları yapılır. Doğum öncesi bakım ve maternal Rhesus (Rh) sensitizasyonunun önlenmesi, ciddi HDFN bulguları ile doğan bebek sayısını önemli ölçüde azaltmıştır.

2.5.2. POSTNATAL YÖNETİM

Tablo 2-1. Hiperbilirubinemi yeni doğanda değerlendirme(11)

ENDİKASYONLAR	DEĞERLENDİRME
İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık	STB ölçün
Bebeğin normalden daha sarı görünmesi	TcB ve/veya STB ölçün
Fototerapi alan veya STB hızla yükselen ve öykü ve fizik muayene ile nedeni açıklanamayan sarılık	Kan grubu ve coombs testi. Tam kan sayımı ve periferik yayma Direkt bilirubin ölçümü Retikülosit sayısı, G6PD, idrarda redükten madde Bebeğin yaşı ve STB ye göre 4-24 saat içinde tekrarala
Kan değişimi gerektirecek düzeyde olan veya fototerapiye yanıt vermeyen STB	Albumin
Direkt hiperbilirubinemi	İdrar tetkiki ve idrar kültürü, sepsis araştırması (öykü ve fizik muayene düşündürüyorsa)

Her bilirubin değeri bebeğin saat olarak yaşına göre hazırlanmış olan bilirubin nomogramına göre yorumlanmalıdır Saate göre nomogramların kullanımı tekrarlanan bilirubin değerlerinin seyrinin izlenmesi ve daha sonra hiperbilirubinemi gelişecek bebeğin öngörülmesini sağlar.

Etkilenen bebekler için postnatal tedavi daha çok eritrositlerin hemolizi sonucu görülen anemi ve hiperbilirubineminin tedavisine odaklanmıştır. HDFN'li

bebeklerde aneminin süresi; aneminin şiddetine, başlangıç zamanlamasına (geç tipe karşı erken) ve seçilen tedavilere bağlıdır.

2.5.2.1. DOĞUMHANE YÖNETİMİ

Doğum sırasında değerlendirme, bebeğin solunum ve kardiyovasküler sistemlerinin değerlendirilmesini ve hemolizin ciddiyetini içermektedir. Solukluk, taşikardi ve taşipne semptomatik anemiye düşündürülen bulgulardır. Solunum sıkıntısı, hidrops fetalisli bebeklerde plevral efüzyonlar veya pulmoner hipoplaziye bağlı olabilir.

Tüm vakalarda eğer HDFN şüphesi varsa veya biliniyorsa kordon kanı aşağıdakiler için gönderilmelidir (51):

- Tanıyı doğrulamak için kan gurubu ve antiglobülin (Coombs) testi
- Tedaviye yönelik girişimler (örneğin, transfüzyon ve / veya fototerapi) üzerine kararlar almak için hematokrit, retikülosit sayısı ve bilirubin konsantrasyonu
- Daha sonraki transfüzyon için cross match

2.5.2.2. ERKEN ANEMİ

Alloimmün hemoliz nedeniyle oluşan erken başlangıçlı aneminin tedavisi anemi ağırlığına göre şekillenir.

- ❖ Hayatı tehdit eden şiddetli anemi (hidrops fetalis): Yaşamını tehdit eden ağır anemi (hidrops fetalis) olan yenidoğanlar doğum sırasında şok veya şoka yakın bir durumda bulunabilir. Bu hastalarda, yönetim şunları içerir:

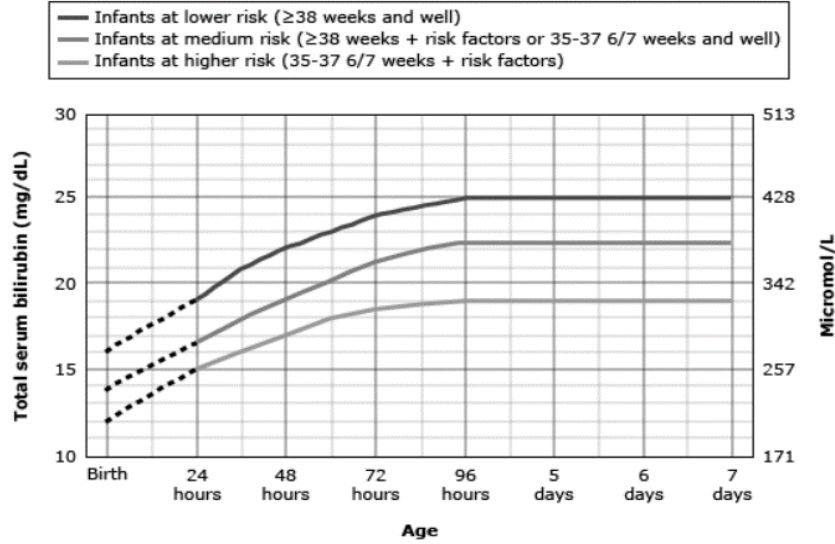
- Doğumhanede veya ameliyathanede (sezaryen doğum) gerçekleşen doğumda kardiyovasküler sistemi stabilize etmek için acil O grubu Rh (D) negatif kan nakline ihtiyaç duyulmaktadır (52). Miyokardın işlevselliğini etkileyebilecek aşırı sıvı endişesi nedeniyle ilk uygulanan hacim 10 ml/kg olmalıdır. Ayrıca plevral efüzyonlardan veya asitten dolayı önemli solunum sıkıntısı olan bebeklerde torasentez veya parasentez gerekli olabilmektedir (53).
- Kardiyovasküler stabilizasyondan sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesinde özellikle hemolizi azaltmak, anemiyi düzeltmek ve böylece oksijenasyonu artırmak için erken kan transfüzyonu yapılır (53).

Rh (D) ve bazı küçük kan grubu (Kell gibi) uyumsuzlukları olan bebeklerde hidrops fetalis için risk altındadır. Doğumhane yönetimi, hayatı tehdit eden ağır anemili yenidoğanlar için hazırlanmış O grubu Rh (D) negatif eritrositleri transfüzyon şartlarının sağlanması da dahil olmak üzere en ciddi şekilde etkilenecek bebeğin ihtiyaçlarını öngörebilmelidir.

- ❖ Semptomatik anemi ve stabil kardiyovasküler durum: Semptomatik anemi (örn. Letarji veya taşikardi) olan ve dolaşımda çökme belirtileri bulunmayan bebeklerde cross-matched eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon endikedir. Kan değişimi ve kan transfüzyon arasındaki seçim American Academy of Pediatrics (AAP) kılavuzlarında tanımlanan saatlik bilirubin değerlerini ve anemiyi kullanarak hesaplanan hiperbilirubinemi şiddetini temel alır:

Ağır anemi (hematokrit $< 25\%$) ve şiddetli hiperbilirubinemi olan hastalar için kan değişimi tercih edilir çünkü sadece anemi düzelmekle kalmaz aynı zamanda antikor kaplı neonatal eritrositleri duyarlı hale getiren antijene sahip olmayan verici eritrositlerle değiştirilerek hemolizi azaltır ve bağlı olmayan maternal antikorun bir bölümünü de çıkarır.

Hiperbilirubinemi için kan değişimi kriterlerimiz AAP yönergelerine dayanmaktadır.



Şekil 2-3. 35 ya da daha fazla gebelik haftasındaki bebeklerde kan değişimi için talimatlar (25)

İlk 24 saat için kesikli çizgiler çok çeşitli klinik durumlara ve fototerapiye verilen yanıtlara bağlı belirsizliği göstermektedir. Eğer bebek akut bilirubin ensefalopatisi (hipertoni, arching, retrocollis, opisthotonos, ateş, yüksek perdeli ağlama) belirtileri gösteriyorsa veya TB, bu çizgilerin 5 mg/dL üzerinde ise hemen kan değişimi önerilir.

Risk faktörleri arasında izoimmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, sıcaklık instabilitesi, sepsis ve asidoz bulunur.

Erken kan değişimi işlemini gerçekleştirmek için yetişmiş personel olması önemlidir. Kan değişimini gerçekleştirmek için bir gecikme veya yetersizlik varsa devam eden hemoliz nedeniyle tekrar transfüzyonların gerekli olabileceğini kabul ederek basit transfüzyon kullanılabilir. Ek olarak İVİG kullanımı, özellikle ABO hemolitik hastalığı olan bebeklerde kan değişimi ihtiyacını azaltabilmektedir.

Orta şiddette anemi (hematokrit %25 ila 35 arasında) ve ciddi olmayan hiperbilirubinemisi olan hastalar için basit bir transfüzyon yeterlidir.

Geç anemi riski altındaki hafif anemili veya hiç anemisi olmayan (hematokrit>% 35) ve ciddi olmayan hiperbilirubinemisi olan hastalar için daha sonraki transfüzyondan kaçınmak için darbepoetin veya rekombinant insan eritropoietini (rhEPO; epoetin alfa) ve demir takviyesi ile tedavi edilir (54). Bununla birlikte bu hastalarda darbepoetin veya rhEPO'nun endikasyonları ve faydaları net olarak saptanamamıştır.

- ❖ Asemptomatik anemi: Hasta asemptomatik ise bebeğin anemisini düzeltmek için müdahale gerekmez ancak şiddetli hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimine hala ihtiyaç duyulabilir.

2.5.2.3. GEÇ ANEMİ

ABO (55), küçük subgrup (örneğin Gerbich (56) ve Kell sistemi (57)) ve Rh uyumsuzlukları (58) bulunan yenidoğanlarda doğumdan bir ila üç hafta sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı anemi görülebilir. Geç başlangıçlı anemi, eritroid progenitorlerin immün destrüksiyonuna bağlı olabilir (56). Anemi, normalde 3-4 haftalık tüm yenidoğanlarda görülen eritropoezisin baskılanması ile belirlenebilir.

Geç başlangıçlı anemi için tedavi seçenekleri şunlardır:

- Asemptomatik bebeklere demir desteği (3-6 mg / kg / gün enteral) uygulanır ve kan kaybını azaltmak için flebotomi minimize edilir (54).
- Semptomatik geç başlangıçlı anemi olan bebekler genellikle basit transfüzyon ile tedavi edilir.

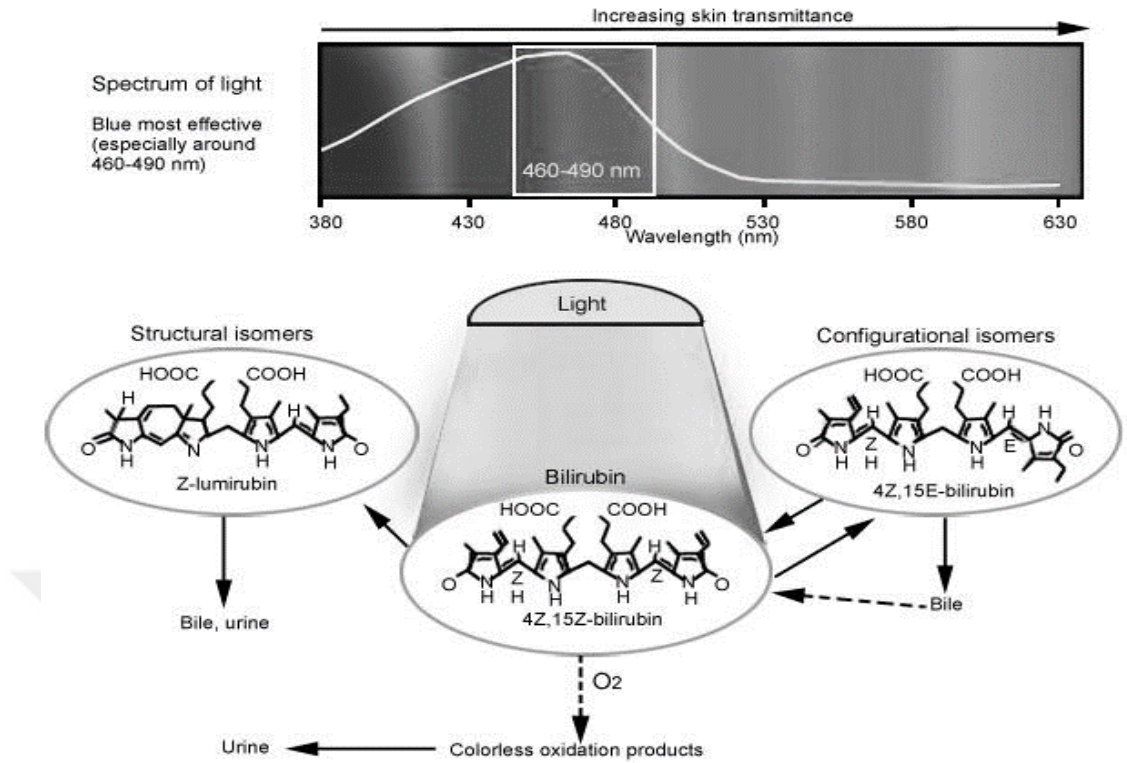
- Bazen rhEPO veya daha uzun etkili analog darbepoetin, seçilen bebeklerde transfüzyon ihtiyacını azaltmak veya önlemek için kullanılır. Bu; Kell, Rh veya ABO uyumsuzluğu ile progresif anemisi olan ama henüz transfüzyona gerektirecek kadar semptomatik olmayan hastaları kapsar. RhEPO, iki hafta boyunca haftalık üç kez 400 İU/kg dozunda subkutan olarak verilir (54). Eğer Darbepoetin kullanılıyorsa iki hafta boyunca haftada bir 4 mikrogram(mcg)/kg tek doz subkutan olarak verilir. Bu bebeklere ayrıca ek demir tedavisi (günlük gıdalarla beslenen bebekler için günde 6 mg/kg) uygulanır. Uzun dönem rhEPO veya darbepoetin tedavisi de yararlı olabilir (57).

Rh hastalığının neden olduğu geç anemisi bulunan bebekler, retikülosit sayısı düzelene kadar izlenmelidir. Bu anemi şiddetine ve seçilen tedaviye bağlı olarak haftalarca veya aylarca sürebilmektedir.

2.5.2.4. HİPERBİLİRÜBİNEMİ

Hiperbilirubinemi tedavisinin özeti şu şekildedir:

- ❖ Fototerapi – Güvenilir olduğundan dolayı fototerapi, şiddetli hiperbilirubinemiye tedavi etmek ve önlemek için en sık kullanılan tedavidir (25). Fakat fototerapinin aşırı dozda alınabileceği ve kullanımla ilişkili uzun süreli olumsuz risklerin (küçük de olsa) olabileceği endişesi son dönemde artmaktadır.



Şekil 2-4. Fototerapi Mekanizması (59)

Fototerapi için 460-490 nm aralığında mavi-yeşil ışık en etkili olanıdır. Işığın normal bilirubin (4Z, 15Z-bilirubin) tarafından emilimi; konfigürasyon izomerlerini, yapısal izomerleri ve fotooksidasyon ürünlerini üretir. İnsanlarda oluşturulan iki ana fotoizomer gösterilmiştir.

Foto-oksidasyon reaksiyonları bilirubini idrarda atılan renksiz polar bileşiklere dönüştürür. Bu yavaş bir süreçtir ve bilirubin eliminasyon oranının az bir kısmına sebep olur.

Fototerapi, bilirubini geri dönüşümlü olmayan yapısal izomerizasyon yoluyla lumirubine dönüştürür. Bilirubinden daha çözünür bir madde olan lumirubin, safra ve idrara konjugasyon olmaksızın atılır. Bu fototerapinin TB konsantrasyonunu azalttığı temel mekanizmadır.

Fototerapi; stabil 4Z 15Z bilirubin izomerini, daha polar ve daha az toksik olan 4Z 15E izomerine dönüştürür. Lumirubin gibi 4Z 15E izomeri, konjugasyon olmaksızın safraya atılır. Lumirubin yapısal izomerizasyondan farklı olarak fotoizomerizasyon reversibldir ve 4Z 15E izomerinin klirensi çok yavaştır. Böylelikle safra içindeki 4Z 15E izomerinin bazıları kararlı 4Z 15Z izomerine geri dönüştürülür. Sonuç olarak bu yol TB değerlerini düşürmede çok az etkiye sahiptir.

Fototerapi, total bilirubin (TB) konsantrasyonunun kan değişimi gerektirecek düzeye ulaşma riskini azaltır (60). Etnik köken veya hiperbilirubineminin etiyolojisi fark etmeksizin hemen hemen tüm hiperbilirubinemi vakalarında TB'nin yükselme hızını azaltmaktadır. Fototerapinin nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiğini gösteren net veri olmamasına rağmen TB'nin kernikterus riskini arttıran seviyelere ulaşma olasılığını azaltmaktadır (61).

Yoğun fototerapi, dört-altı saat içinde TB'nin en az 2 ila 3 mg/dL azalmasına neden olur. Tedavi başlangıcından iki saat sonra TB'de bir azalma ölçülebilir. 35 haftanın üzerinde doğan bebeklerde 24 saat yoğun fototerapi, başlangıç TB'de yüzde 30-40'lık bir azalmaya neden olabilir (62).

Fototerapi sırasında TB düşüş hızı şu faktörlerden etkilenir:

- Artan ışınlanma TB düşüş oranını artırır.
- Fototerapiye daha fazla yüzey alanı maruziyeti, TB azalması oranını artırır.
- Başlangıç TB'si ne kadar yüksek olursa düşüş oranı o kadar hızlı olur (birkaç saat içinde 10 mg/dL kadar).

- Hiperbilirubinemisi kolestaz veya pozitif Coombs testli hemoliz sebebiyle oluşan bebeklerde fototerapi daha az etkilidir.

❖ Hidrasyon- Fototerapi sırasında idrarla bilirubin atılımı fototerapinin TB'yi azalttığı temel mekanizma olduğundan fototerapi sırasında yeterli hidrasyon sağlamak ve idrar çıkışını korumak önemlidir. Bu sebebeyle fototerapi sırasında bebekler anne sütü veya mama ile oral beslenmeye devam etmelidir. Kan değişimi seviyesine yaklaşan TB seviyeleri için TB yaklaşık 20 mg/dL olana kadar fototerapi devam etmelidir. İntravenöz (İV) sıvı takviyesinin yeterli oral hidrasyonun ötesinde anlamlı ek yarar sağladığına dair bir kanıt yoktur (63).

❖ Kan değişimi- Kan değişimi, bilirubin düzeyini akut olarak azaltan ve potansiyel olarak hayat kurtaran bir acil durum işlemidir. İşlem için gereken zaman aralığı sırasında bebekler yoğun fototerapi almalıdır. Bazı durumlarda yoğun fototerapi TB'yi etkili şekilde azaltabilir böylece kan değişimi yapılması önlenebilir.

Yoğun fototerapi başarısız olduğunda veya bilirubin neden olduğu nörolojik disfonksiyonun (BIND) herhangi bir klinik bulgusu olan bebeklerde bilirubini dolaşımdan temizlemek için kan değişimi uygulanır. ABE veya "akut bilirubin ensefalopati" terimi BIND'nin akut belirtilerini tanımlamak için kullanılır. "Kernikterus" terimi ise BIND'nin kronik ve kalıcı sekellerini tanımlamak ve bunları BIND sendromunda gözlenen belirtilerden ayırt etmek için kullanılır (64). Dolaşımdaki antikor ve sensitize kırmızı kan hücreleri de çıkarıldığı için kan değişimi özellikle izoimmun hemolizden kaynaklanan artmış bilirubin üretimi olan bebekler için yararlıdır.

Tablo 2-2.Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
<1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500- 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl (65).

Kan değişimi nadir uygulanan, pahalı, zaman alıcı ve klinik uzmanlık gerektiren bir işlem olsa da bilirubini hızlı bir şekilde uzaklaştırmak için en etkili yöntemdir. BIND belirtileri gösteren semptomatik bebeklerde yoğun fototerapi, TB'de devam eden artışı engelleyemediğinde kan değişimi endike hale gelir. İzleme ve resüsitasyon açısından tam donanımlı yenidoğan veya çocuk yoğun bakım ünitesinde sadece eğitimli personel tarafından yapılabilmektedir.

ABE'yi önlemek için HDFN'li bebeklerde kan değişimini başlatmanın optimal sınırı bilinmemektedir (53). Klinik uygulamaya dayanarak 4.5mg / dl'nin üzerinde bir kord bilirubin seviyesi başlama sınırı olarak öne sürülmüştür. Ancak başka çalışmalarda kord bilirubin düzeylerinin, HDFN'li yenidoğanlardaki postnatal serum TB seviyelerini tahmin etmede kullanışlı olmadığını ileri sürmüşlerdir (66). Alternatif bir yöntem olarak yoğun fototerapiye rağmen saatte 0,5 mg/dl (8 mmol / l) 'den daha yüksek serum TB artışı kan değişimi gerekliliğinin bir göstergesi olarak kullanılmıştır (53, 66).

Kan transfüzyonu riskleri kan ürünlerinin kullanımından ve prosedürün kendisinden kaynaklanır. Komplikasyonlar şunlardır:

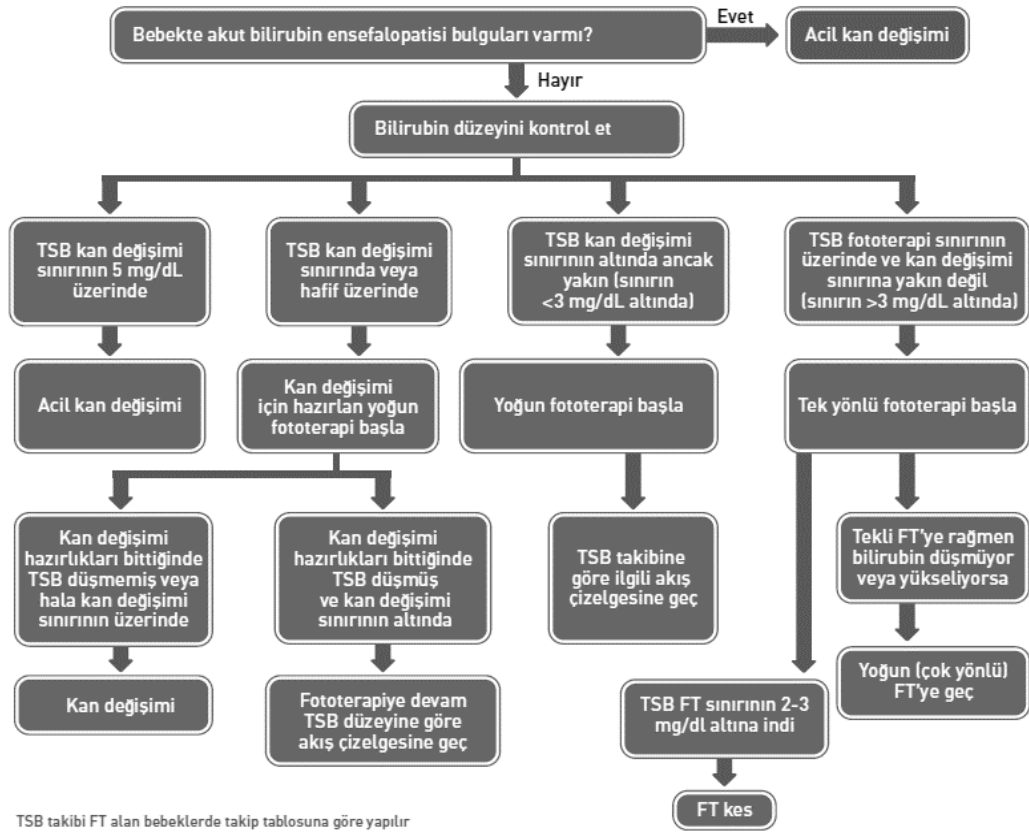
- Kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar

- Trombositopeni ve koagülopati
- Graft versus host hastalığı
- NEK (nekrotizan enterokolit)
- Portal ven trombozu
- Elektrolit anormallikleri (örneğin, hipokalsemi ve hiperkalemi)
- Kardiyak aritmiler
- ❖ Ursodeoksikolik asit- Ursodeoksikolik asit (UDCA) safra akışını artırır ve TB düzeylerini düşürmeye yardımcı olur. Kolestatik sarılık tedavisinde faydalıdır. Fakat fototerapiye yardımcı tedavi olarak UDCA'nın güvenliği ve genel etkinliği açısından veriler sınırlıdır. Bu sebeple rutin olarak fototerapiye ek olarak önerilmemektedir.
- ❖ Rh izoimmun hemolitik hastalığın önlenmesi ve şiddetli hiperbilirubinemi riski taşıyan bebeklerin tanımlanması ve fototerapi ile tedavisi için yön gösterici 2004 Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) Uygulama Kılavuzu'nun sistemik olarak uygulaması ile kan değişimi ihtiyacı azalmıştır (67).
- ❖ Fenobarbital- Fenobarbital bilirubinin konjugasyonunu ve atılımını artırır, hamile kadınlara veya bebeklere verildiğinde postnatal TB düzeylerini azaltır. Bununla birlikte fenobarbitalin prenatal uygulaması kognitif gelişimi ve üremeyi olumsuz etkileyebilmektedir. Sonuç olarak fenobarbital indirekt neonatal hiperbilirubinemiye tedavi etmek için rutin olarak kullanılmamaktadır (68).
- ❖ Metalloporfirinler- Sentetik metalloporfirinler, yenidoğanda hiperbilirubineminin yönetiminde potansiyel terapötik ve önleyici ajanlar

olarak çalışılmaktadır. Ama etkinliğiyle ilgili veriler sınırlı ve net değildir. Dünyanın herhangi bir yerinde rutin kullanımı mevcut değildir.

❖ Klobibrat – Klobibrat peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa agonistidir. ABO uyumsuzluğu olan term yenidoğanlarda kullanılmasına rağmen etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Neonatal hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılmamaktadır.

❖ İntravenöz immün globülin (İVİG) –



Şekil 2-5. Hiperbilirubinemide tedavi yaklaşımı özet tablosu (11)

2.6. İNTRAVENÖZ İMMÜN GLOBÜLİN (İVİG)

İVİG, Rh veya ABO uyumsuzluğu sonucu hemolitik hastalığı olan bebeklerde kan değişimi ihtiyacını azaltabilmektedir (12-14). Bazı sistematik

derlemeler ve meta-analizlerde İVİG alan bebeklerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük oranda exchange transfüzyon uygulandığı gösterilmiştir (12-16). Ancak daha sonra yayınlanan bazı çalışmalar ise İVİG kullanımının transfüzyon oranlarını değiştirmedğini bildirmiştir (17, 18). Daha sonraki çalışmaları içeren bir meta-analiz ise yüksek bias riski taşıyan yayınlarda fayda sağlandığı belirtilirken düşük bias riski taşıyan çalışmalarda fayda gösterilemediğinden yenidoğanların Rh hemolitik hastalığında İVİG'nin etkinliğinin belirsizliğini koruduğu sonucuna varmıştır (19).

İzomünun hemolitik hastalığı olan bebeklerde yoğun fototerapiye rağmen total serum veya plazma bilirubin (TB) yükseliyorsa veya kan değişimi sınırının 2 veya 3 mg/dL altında olması durumunda İVİG (iki saat boyunca 0,5 ila 1 g/kg doz) önerilir (15, 25). Gerekirse doz 12 saat içinde tekrarlanabilir (25).

Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte İVİG'nin kırmızı kan hücreleri üzerindeki antikor reseptörlerini bloke ederek hemolizi inhibe ettiği düşünülmektedir.

İVİG eliminasyon yarı ömürleri; hastalar arasında değişkenlik göstermekle beraber sağlıklı kişiler için 14 ila 24 gün, konjenital humoral immün yetmezliği olan hastalar için 26 ila 40 gün arasındadır. Ateş ve enfeksiyon gibi hipermetabolizma durumlarında kısalmış bir yarılanma ömrü görülmektedir.

2.6.1. İVİG YAN ETKİLERİ

İVİG'in yan etkilerinin tüm infüzyonların yüzde 5-15'inde gerçekleştiği ve İVİG alan bireylerin yüzde 20-50'sini etkilediği bildirilmiştir (69). Bu yan etkilerin çoğu baş ağrısı, titreme veya kızarma gibi hafif, geçici, reversible olaylardır. Potansiyel olarak ciddi reaksiyonlar hastaların%2 ila 6'sında ortaya çıkmaktadır (70). Yan etki riski genel olarak İVİG dozunun miktarı ve infüzyon hızıyla ilişkilidir. Bilinen reaksiyonların çoğu ilk infüzyon sırasında ya da yeni bir

ürüne geçildiğinde ortaya çıkmaktadır (71). Eşlik eden bir enfeksiyonun olması gibi klinik durumlar mevcut olduğunda yan etki riski artabilmektedir (72). Diğer ek risk faktörleri arasında; ilk infüzyon, hiperviskozite durumları (dehidratasyon veya kriyoglobülinemi gibi hiperviskozite sendromları), altta yatan organ disfonksiyonu (örneğin böbrek yetmezliği) veya protrombotik uyarıcılar (örneğin, sistemik enflamatuvar durum veya santral venöz kateter) sayılabilir. Fakat hiçbir risk faktörü taşımayanlarda da yan etkiler görülebilmektedir. Reaksiyonların çoğu anında veya infüzyonun başlangıcından itibaren birkaç saat içinde gerçekleşmektedir.

2.6.1.1. KISA DÖNEM YAN ETKİLER

Bu reaksiyonlar İVİG infüzyonu sırasında veya altı saat içinde meydana gelen reaksiyonlardır. İVİG yan etkilerinin yüzde 60'ını temsil etmektedirler (69). Hızlı yan etkiler, eşlik eden bir enfeksiyonu olan bireylerde gelişen hıza bağlı reaksiyonları veya ürüne karşı IgE aracılı olmayan bir alerjik reaksiyonu içerir. Uygulama bölgesinde lokal reaksiyonlar (örn. ağrı, kanamalar) nadirdir (69).

Hızla ilişkili reaksiyonlar- Özellikle ilk İVİG infüzyonu alan veya farklı bir İVİG ürününe geçen hastalarda sistemik hıza bağlı reaksiyonlar nispeten daha yaygın olarak görülmektedir. Bu reaksiyonlar genellikle ciddi boyutlarda değildir fakat nadiren de olsa ciddi seyredebilir. Genel olarak bu reaksiyonlar aşağıdaki semptom kümelerini içerir (73).

Eşzamanlı enfeksiyonlar / flogistik reaksiyonlar- Flogistik reaksiyonlar, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda akut enfeksiyonu durumlarında İVİG kullanımına eşlik edebilecek inflamatuvar semptomlardır. Sıklıkla bir kronik sinüs veya akciğer enfeksiyonu varlığında ortaya çıkmaktadır. Titreme, ateş, flushing, grip benzeri miyalji, artralji, halsizlik, bulantı, kusma veya baş ağrısı gibi semptomlar görülebilmektedir. Özellikle antibiyotik tedavisi almamış hastalarda rastlanmaktadır. İmmün yetmezliği olan hastalar herhangi bir gizli enfeksiyon açısından kapsamlı olarak araştırılmalı, ilk kez İVİG uygulamadan önce veya bir hastanın son infüzyonundan birkaç ay geçtikten sonra uygun antibiyotik tedavisi

yapılmalıdır. Bu tür inflamatuvar semptomlar İVİG'nin yavaşça verilmesiyle en aza indirilebilir.

Anafilaksiye benzeyen reaksiyonlar- Anafilaksiye benzeyen reaksiyonlar genellikle hızla ilişkilidir. Hastalarda ürtiker, flushing, taşikardi, taşipne, göğüste sıkışma, wheezing, dispne, göğüste veya sırtın alt kısmında ağrı, mide bulantısı, kusma gözlemlenebilir. Bu semptomlar tek başına veya birlikte olabilir. IgE aracılı anafilaksiden farklı olarak bu reaksiyonlara genellikle kan basıncında azalmadan ziyade artışlar eşlik eder. Ayrıca antijene yeniden maruz kaldığında daha şiddetli olabilen gerçek anafilaksiden farklı olarak bu reaksiyonlar sonraki infüzyonlar ile daha hafif hale gelir. İnfüzyonu geçici olarak kesip semptomlara spesifik tedavi gerekebilir.

IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi- İVİG uygulaması sırasında anafilaksi son derece nadirdir ancak yaşamı tehdit edici olabilir. Anafilaksi görüldüğü nadir durumlar, genellikle IgA eksikliği olan hastalarda İVİG ürünlerinde bulunan IgA ile reaksiyona giren IgA hasta antikorları (yani anti-IgA) nedeniyle oluşur (74). IgA eksikliği veya önceden anafilaksi geçirmiş olmak İVİG için kontraendikasyon oluşturmaz ama anafilaksi tedavisi için gerekli ekipman ve ilaçları hazır bulundurmak gerekir.

Diğer yan etkiler – Nadir olsa da görülebilen yan etkiler arasında transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı ve transfüzyon sonucu aşırı volüm yüklenmesi sayılabilir.

2.6.1.2. GECİKMİŞ YAN ETKİLER

Bazı yan etkiler infüzyon sırasında veya birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Bunlar İVİG' e bağlı olan tüm yan etkilerin yaklaşık %40'ını temsil etmektedir (69).

Tromboembolik olaylar – Tromboembolik olaylar İVİG infüzyonlarına eşlik edebilir veya bunları takip edebilir. Tüm İVİG ürünleri bu riskle ilgili bir uyarı yazısı içerir (75). Tromboembolik olay riski, tedavi özellikle yüksek dozda (≥ 1 g / kg) ve hızla uygulandığında artmaktadır. Tromboz bölgeleri arteriyel (yaklaşık olarak %80) veya venöz olabilir ve akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, geçici serebral iskemik atak, inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli içerebilir (76, 77). Tromboembolizm riski, infüzyonu takip eden günlerde yeterli hidrasyon sağlayarak ve uzun süreli immobilizasyondan (örneğin, uçak yolculuğu) kaçınarak en aza indirgenebilir.

Merkezi sinir sistemi etkileri – Baş ağrısı İVİG'in sık rastlanılan bir yan etkisidir. İVİG infüzyonları sırasında hafif baş ağrıları aspirin (yalnızca yetişkinler), asetaminofen veya diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ile tedavi edilebilir. İVİG'in daha yavaş bir hızda uygulanması da tekrarlayan baş ağrılarının önlenmesine yardımcı olabilir.

Böbrek komplikasyonları -Akut böbrek yetmezliği, ozmotik nefrozis ve hiponatremi gibi ek komplikasyonlar oluşabilir.

Hematolojik komplikasyonlar -İVİG'in hematolojik komplikasyonları arasında hemoliz ve nötropeni gösterilebilir. Bunlar nispeten nadirdir ve genellikle geçicidir.

İVİG infüzyonundan sonra klinik olarak anlamlı hemolitik anemiler bildirilmiştir (78, 79). Mekanizma; muhtemelen İVİG ürününde bulunan ve kırmızı kan hücreleri antijenleri ile reaksiyona giren izoagglutinin olarak adlandırılan antikorlar ile ilgilidir. Hafif vakalarda antikor duyarlı eritrositler hızla temizlenebildiğinden her zaman görünmese de pozitif bir direkt antiglobulin (Coombs) testi olabilir. Tekrarlayan hafif hemoliz atakları (örn., her üç veya dört haftada bir İVİG ile) retikülositoza yol açabilir. Duyarlı eritrositlerin sekestrasyonu, hafif intravasküler hemolize ve retikülositoz ile geçici anemiye neden olabilir. İntravasküler hemoliz, azalmış serum haptoglobine ve artmış laktat

dehidrojenazına (LDH) neden olabilir ve akut şiddetli intravasküler hemoliz; hemoglobinemiye, hemoglobinüriye ve böbrek hasarına neden olabilir.

Hemoliz için risk faktörleri; yüksek doz infüzyonlar (örneğin, kg başına 1 ila 2 gram), yüksek İVİG dozları (örneğin>100 gram), kadın cinsiyeti ve O olmayan kan grubunu içerir (78, 80).

Klinik olarak şiddetli hemoliz ve pozitif bir anti-ABO antikoru olan hastalar için toplam İVİG dozu dört ila beş doz arasında azaltılabilir veya parçalanabilir.

Anti-A ve / veya anti-B'ye bağlı hemolizden kaynaklanan anemi, transfüzyon gerektirecek kadar şiddetli ise daha fazla hemoliz olasılığını önlemek için O grubu eritrosit süspansiyonunun transfüze edilmesi önerilir (81).

2.6.1.3. GEÇ YAN ETKİLER

İVİG aldıktan sonra haftalar ile aylar arasında meydana gelebilecek yan etkiler şunlardır:

Dermatolojik reaksiyonlar -Uygulamadan sonraki sekiz gün içinde ortaya çıkan avuç içi veya ayak tabanı (dishidrotik egzema) veziküler döküntü karakteristiktir. Birkaç vakada alopesi, eritema multiforme ve Baboon Sendromu bildirilmiştir (69).

Çeşitli reaksiyonlar - Ek geç reaksiyonlar arasında prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit, erişkinlerde ileitis, üveit, hipotermi, enfeksiyöz olmayan hepatit ve artritli serum hastalığının vaka raporları yer alır (69).

Aşı etkinliğine etkileri -İVİG, hastanın canlı virüs aşılara cevabını bozabilir. Bu nedenle bazı aşılarda özellikle kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı zamanlamalarının optimal bağışıklama elde etmek için değiştirilmeleri gerekebilir.

Enfeksiyöz riskler – Şimdi var olan İVİG ürünleri güvenli kabul edilse de geçmişte bazı bulaşıcı hastalıkların aktarımı rapor edilmiştir (82, 83).



III. GEREÇ YÖNTEM

Bu araştırma retrospektif gözlemsel bir çalışma olup, Ocak 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasındaki Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi kayıtlarında bulunan direk coombs pozitif Rh, ABO veya subgrup uyumsuzluğu tanısına sahip İVİG verilen yenidoğan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Klinik ve laboratuvar verilerimiz; cinsiyet, doğum haftası, doğum ağırlığı, direk coombs pozitifliğinin derecesi, uyumsuzluk tipi, hastanın yatışındaki en yüksek AST, ALT ve LDH düzeyleri, tedavi öncesi hemoglobin, hematokrit ve bilirubin düzeyleri, tedavi öncesi bilirubin, hemoglobin, hematokrit düzeylerinin doğduğundan itibaren bakılma saati, hastaya verilen İVİG'in doğduğundan itibaren verilme saati, eritrosit süspansiyonu verilip verilmediği verildiyse kaç kez verildiği, kaç kez kan değişimi yapıldığı ve kaç gün hospitalize edildiği gibi değişkenlerden oluşmaktadır.

Dahil Etme Kriterleri

- İVİG tedavisi alması
- Coombs pozitifliği bulunması
- Hemoliz / yıkım bulgularının olması ya da kan değişimi sınırında hiperbilirubineminin olması

Kliniğimizde fototerapi, kan değişimi, eritrosit süspansiyonu uygulaması belirli klavuzlara göre yapılmaktadır. Kliniğimizde belirtilen tarihler arasında uygulanan tedavi klavuzları şunlardır:

Kan değişimi uygulanan hastalarda 2004 American Pediatri Akademisi kılavuzundaki talimatlar uygulandı. Kan değişimi sıcak ortamda yapıp ısı kaybının engellenmesi için işlem açık yataklarda gerçekleştirildi. Bebek işlem boyunca monitorize edildi. Kan değişimi öncesinde ve sonrasında yoğun fototerapiye devam edildi.

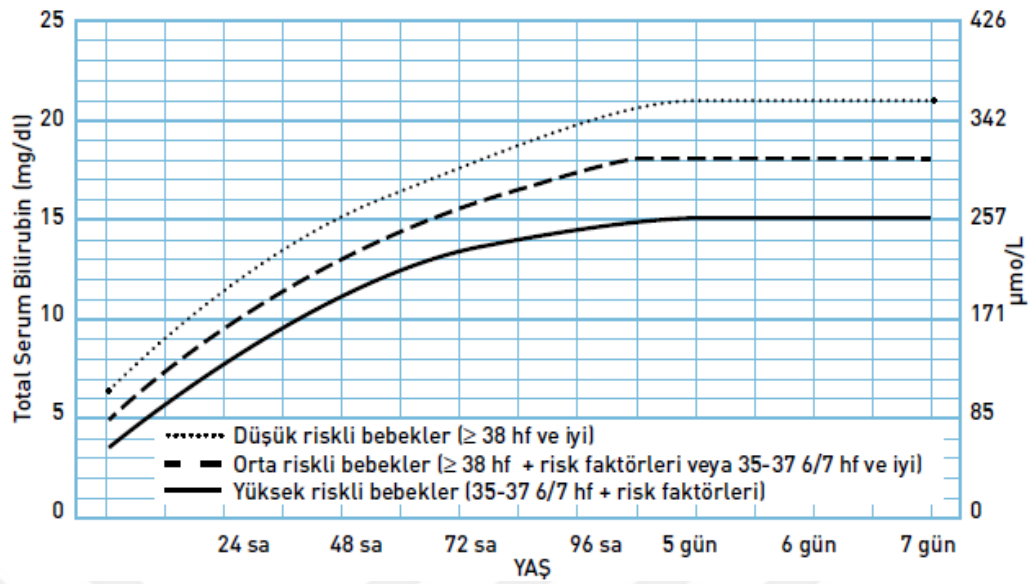
ES transfüzyonu için önerilen eşik değeri Cochrane database 2011'e göre belirlendi:

1.hafta solunum desteği alanlarda $Hb > 11.5 \text{ g/dL}$, solunum desteği almayanlarda $Hb > 10.0 \text{ g/dL}$,

2. hafta solunum desteği alanlarda $Hb > 10.0 \text{ g/dL}$, solunum desteği almayanlarda $Hb > 8.5 \text{ g/dL}$,

3. hafta solunum desteği alanlarda $Hb > 8.5 \text{ g/dL}$, solunum desteği almayanlarda $Hb > 7.5 \text{ g/dL}$ olarak belirlendi.

Fototerapi tedavisinde 2004 Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzundaki talimatlar uygulandı. Serum total bilirubin düzeyi bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksisitesi açısından tařıdığđ risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında fototerapi başlandı.



Şekil 3-1. ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları

Risk Faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl. Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayıldı ve bir alt eğri kullanıldı.

2004 Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzuna göre yoğun fototerapiye rağmen yükselen, kan değişimi sınırına yakın (2-3 mg/dL) olan veya kan değişimi sınırındaki TB düzeyine sahip olan bebeklerde standart İVİG (1 gr/kg 2-4 saatte) mümkün olan en kısırsızda verildi, gerektiğinde 12 saat sonra tekrarlandı. Kan değişimi yapılan bebeklerde değişim sonrası İVİG aynı dozda tekrarlandı.

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Kan değişimi sırasında 5-8 F göbek kateteri, “Luer-Lok” enjektör, 1 adet kan, 1 adet serum seti, bebekten alınan kanın atılacağı torba, 2 adet üçlü musluk, ölçüm için cetvel kullanılmıştır.

Kan grubu ve direkt coombs test çalışmasında MTC İnvitroGel firmasına ait ‘İnvitroGel ABO Newborn (Lot:600718031)’ ticari test kitleri kullanılmıştır. Tam kanda Hemogram ölçümü Mindray BC-6800 hematoloji analizatöründe çalışıldı (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China). Serumda AST, ALT, LDH, Total ve Direkt Bilirubin ölçümleri Roche marka ticari kitler kullanılarak Roche Cobas C501 otoanalizöründe çalışıldı (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Sonuçlar AST, ALT ve LDH için U/L olarak, Total ve Direkt Bilirubin için mg/dl olarak verildi.

Novos marka, Biliphore 360 Led Tünel Fototerapi cihazı kullanıldı.



Şekil 3-2. Kan grubu kitleri



Şekil 3-3. Direk coombs testi kitleri

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın ölçme-değerlendirme ve istatistiksel analiz yöntemleri: Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile sunulmuştur. Gruplar arası ortalama karşılaştırılırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Grup T Testi, parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Withney U testi kullanılmıştır. İki den fazla bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Varyans Analizi (ANOVA), parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır.

Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki-Kare testi , iki sürekli verinin korelasyonunu değerlendirirken parametrik koşullar sağlanıyorsa Pearson testi parametrik koşullar sağlanmıyorsa Spearman testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS v18 programı kullanılmış ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Ocak 2010 ile Aralık 2016 arasında dahil etme kriterlerimize uyan 49 hasta tespit edildi. Çalışmada 31 kız (%63,27) 18 erkek (%36,73) olmak üzere toplam 49 hasta bulunmaktadır. 24 hastada (%48,98) uyuşmazlık tipi ABO olup bunların 22'si (%91,67) A kan grubuna 2'si (8,33) B kan grubuna sahiptir. 23 hastada (%46,94) Rh ve 2 hastada (%4,08) subgrup uyuşmazlığı bulunmaktadır. Subgrup uyuşmazlığı bulunan hastaların özellikleri;

I. Hastanın kan grubu B Rh (-) (C+ c+ E+ e+ K+)

Annesinin kan grubu B Rh(-) (C+ c+ E- e+ K+)

II. Hastanın kan grubu A Rh (+) (C+ c+ E+ e+ K+)

Annesinin kan grubu A Rh (+) (C+ c- E- e+ K+)

Subgrup uyuşmazlığı bulunan I nolu hastaya 4 kez İVİG verilmiş, 2 kez kan değişimi yapılmış (2 kez kan değişimi yapılan tek hasta) bir kez de eritrosit süspansiyonu (ES) verilmiştir. Subgrup uyuşmazlığı bulunan II nolu hastaya 2 kez İVİG verilmiş ve uzun süreler ES transfüzyonu sınırında anemileri devam etmiş ve çocuk hematolojisinin takibinde kalmıştır.

33 hastanın (%67,35) tedavi seçeneği sadece İVİG iken 16 hastaya (%32,65) İVİG verilmekle birlikte ya ES verildi ya da kan değişimi yapıldı. (Tablo 4-1)

Tablo 4-1. Hastaların genel özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kız	31	(63,27)
	Erkek	18	(36,73)
Coombs	+	10	(20,41)
	++	14	(28,57)
	+++	14	(28,57)
	++++	11	(22,45)
Uyuşmazlık tipi	ABO	24	(48,98)
	<i>A kan grubu</i>	22	(91,67)
	<i>B kan grubu</i>	2	(8,33)
	Rh	23	(46,94)
	Subgrup	2	(4,08)
Tedavi seçeneği	İViG	33	(67,35)
	İViG+KD/ES*	16	(32,65)
Eritrosit süspansiyonu**	Almadı	34	(69,39)
	1 kez aldı	11	(22,45)
	2 kez aldı	2	(4,08)
	3 kez aldı	2	(4,08)
İViG verilme sayısı	1 kez	41	(83,67)
	1'den fazla kez	8	(16,33)

İViG: Intravenöz Immunglobulin, KD: Kan Değişimi, ES: Eritrosit Süspansiyonu

*4 hastaya kan değişimi yapıldı. Bu hastaların 3 tanesinde ES transfüzyonu ihtiyacı da oldu. Diğer bir hastaya sadece kan değişimi yapıldı.

**ES transfüzyonu yapılan 15 hastanın 3 tanesine kan değişimi de uygulandı.

Ortalama doğum haftası 38,01±1,66 hafta, ortalama doğum kilosu 3108,98±625,82 gramdır. İlk İVİG verilme saati ortalama 38,41±47,10 saattir. Yatışındaki ortalama en yüksek AST düzeyi 105,56±225,37 ALT düzeyi 27,68±55,14 LDH düzeyi 1790,03±1712,05 olarak görülmüştür. Ortalama yatış süresi 7,12±4,91 gündür. Tedavi öncesi ortalama hemoglobin konsantrasyonu 12,38±2,82, bilirubin konsantrasyonu 12,38±7,06, hemokrit konsantrasyonu 36,62±8,73 olarak ölçülmüştür. Tedavi öncesi Hgb/Hct bakılma saati 31,00±36,01 bilirubin bakılma Saati 28,86±45,00 saattir (Tablo 4-2).

Tablo 4-2. Hastaların genel özellikleri ile enzim ve kan değerleri

	Ort	s.s.	Medyan	Min	Max
Doğum haftası	38,01	±1,66	38,00	34,00	41,00
Doğum kilosu	3108,98	±625,82	3120,0	2200,0	5250,0
İlk İVİG verilme saati	38,41	±47,10	24,25	3,00	264,00
Yatışındaki en yüksek AST düzeyi	105,56	±225,37	60,70	27,50	1573,0
Yatışındaki en yüksek ALT düzeyi	27,68	±55,14	15,90	4,90	389,00
Yatışındaki en yüksek LDH düzeyi	1790,03	±1712,05	1403,30	404,00	7456,0
Yatış süresi (gün)	7,12	±4,91	6,00	1,00	21,00
TÖ Hemoglobin konsantrasyonu	12,38	±2,82	12,70	3,70	16,30
TÖ Bilirubin konsantrasyonu	12,38	±7,06	12,30	1,81	32,61
TÖ Hemokrit konsantrasyonu	36,62	±8,73	38,10	13,00	50,05
TÖ Hgb/Hct Bakılma Saati	31,00	±36,01	19,75	1,00	168,00
TÖ Bilirubin Bakılma Saati	28,86	±45,00	13,50	,50	260,00

TÖ: Tedavi öncesi

Cinsiyete göre Coombs, uyuşmazlık tipi, tedavi seçeneği, eritrosit süspansiyonu, İVİG verilme sayısı ve kan grubu karşılaştırıldığında aralarında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (hepsi için $p>0,05$). (Tablo 4-3)

Tablo 4-3. Cinsiyete göre Coombs, uyuşmazlık tipi, tedavi seçeneği, eritrosit süspansiyonu, İVİG verilme sayısı ve kan grubu karşılaştırması

		Cinsiyet				p
		Kız		Erkek		
		n	%	n	%	
Coombs	+	8	(25,81)	2	(11,11)	0,140
	++	6	(19,35)	8	(44,44)	
	+++	11	(35,48)	3	(16,67)	
	++++	6	(19,35)	5	(27,78)	
Uyuşmazlık tipi	ABO	14	(45,16)	10	(55,56)	0,672
	<i>A kan grubu</i>	13	(92,86)	9	(90,00)	
	<i>B kan grubu</i>	1	(7,14)	1	(10,00)	
	RH	16	(51,61)	7	(38,89)	
	Subgrup	1	(3,23)	1	(5,56)	
Tedavi seçeneği	İVİG	19	(61,29)	14	(77,78)	0,235
	İVİG+KD/ES	12	(38,71)	4	(22,22)	
Eritrosit süspansiyonu	Almadı	20	(64,52)	14	(77,78)	0,567
	1 kez aldı	8	(25,81)	3	(16,67)	
	2 kez aldı	2	(6,45)	0	(,00)	
	3 kez aldı	1	(3,23)	1	(5,56)	
İVİG verilme sayısı	1 kez	28	(90,32)	13	(72,22)	0,098
	1’den fazla	3	(9,68)	5	(27,78)	

İVİG verilme sayısı ile Coombs pozitifliği karşılaştırıldığında; 1 kez İVİG verilenlerde Coombs testi sonucu ++++ olanların oranı (%14,63) 1'den fazla İVİG verilenlere göre (%62,50) daha düşüktür ($p:0,008$). (Tablo 4-4)

Tablo 4-4. İVİG verilme sayısı ile Coombs pozitifliğinin karşılaştırılması

Coombs	İViG verilme sayısı				p
	1 kez		1'den fazla		
	n	%	n	%	
+	10	(24,39)	0	(,00)	0,008
++	14	(34,15)	0	(,00)	
+++	11	(26,83)	3	(37,50)	
++++	6	(14,63)	5	(62,50)	

Uyuşmazlık tipine göre doğum haftası, doğum kilosu, hemoglobın, bilirubin, hemokrit değerleri ve AST, ALT, LDH düzeyleri karşılaştırılmıştır. İVİG verilme sayısı uyuşmazlık tipi subgrup olanlarda ($3,00\pm1,41$) ABO ($1,04\pm,20$) ve Rh uyuşmazlığı ($1,26\pm,54$) olanlara göre daha fazladır ($p:0,001$). Tedavi ncesi Hgb, Hct ve bilirubin bakılma saati ortalamaları uyuşmazlık tipi ABO olanlarda RH ve Subgrup olanlara göre daha geç olduğu görüldü. ($p:0,042$ $p:0,009$). (Tablo 4-5)



Tablo 4-5. Uyuşmazlık tipine göre doğum haftası, doğum kilosu, hemoglobin, bilirubin, hemokrit değerleri ve AST, ALT, LDH düzeylerinin karşılaştırılması

	Uyuşmazlık tipi									p ¹
	ABO			RH			Subgrup			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Doğum haftası	38,63	±1,37	38,50	37,39	±1,80	38,00	37,75	±,35	37,75	0,067
Doğum kilosu	3272,92	±585,49	3270,0	2973,91	±652,51	2800,0	2695,0	±374,77	2695,0	0,167 ²
TÖ Hemoglobinkonsantrasyonu	13,10	±1,71	12,90	11,70	±3,46	12,35	12,05	±4,88	12,05	0,255 ²
TÖ Bilirubin konsantrasyonu	13,94	±4,93	13,47	10,85	±8,66	6,71	12,85	±5,01	12,85	0,346 ²
TÖ Hemokrit konsantrasyonu	38,31	±7,58	38,55	34,85	±9,70	37,20	37,60	±10,75	37,60	0,426 ²
İlk İVİG verilme zamanı	39,90	±36,64	28,00	39,77	±58,20	19,00	5,50	±2,12	5,50	0,059
İVİG verilme sayısı	1,04	±,20	1,00	1,26	±,54	1,00	3,00	±1,41	3,00	0,001
TÖ Hgb/Hct Bakılma Saati	36,20	±36,31	25,00	28,20	±36,83	13,50	4,50	±,71	4,50	0,042
TÖ Bilirubin Bakılma Saati	30,82	±28,74	23,50	29,28	±58,12	6,00	2,50	±2,12	2,50	0,009
En yüksek AST düzeyi	58,69	±20,12	60,70	146,59	±324,21	57,30	193,25	±131,17	193,25	0,082
En yüksek ALT düzeyi	16,70	±7,93	14,70	37,36	±79,29	16,30	47,50	±28,99	47,50	0,078
En yüksek LDH düzeyi	1158,66	±569,76	1042,0	2241,58	±2266,31	1574,50	2237,50	±1078,34	2237,50	0,285

¹Kruskal Wallis Testi, ²Anova Testi, TÖ: Tedavi Öncesi

Tedavi seçeneği ile uyumsuzluk tipi karşılaştırılmıştır. Tedavi seçeneğinde ES transfüzyonu ihtiyacı olanlarda uyumsuzluk tipinin Rh olma oranı %83,33, tedavi seçeneğinde kan değişimi ihtiyacı olanlarda uyumsuzluk tipinin Rh olma oranının %75 olduğu görüldü. ()

Tablo 4-6)

Tablo 4-6. Tedavi seçeneği ile uyumsuzluk tipinin karşılaştırılması

Uyuşmazlık tipi	Tedavi seçeneği						p
	İViG		KD		ES		
	n	%	n	%	n	%	
ABO	22	(66,67)	0	(,00)	2	(16,67)	0,002
<i>A Grubu</i>	20	(90,91)	0	(,00)	2	(100,00)	
<i>B Grubu</i>	2	(9,09)	0	(,00)	0	(,00)	
RH	10	(30,30)	3	(75,00)	10	(83,33)	
Subgrup	1	(3,03)	1	(25,00)	0	(,00)	

Uyuşmazlık tipi ile Coombs karşılaştırılmıştır. Rh uyumsuzluğu olanlarda Coombs testi sonucu ++++ olma oranı (%39,13) uyumsuzluk tipi ABO olanlara göre (%0,00) daha yüksektir (p:0,004). (Tablo 4-7)

Tablo 4-7. Uyuşmazlık tipi ile Coombs karşılaştırması

Coombs	Uyuşmazlık tipi										p
	ABO		<i>A grubu</i>		<i>B grubu</i>		RH		Subgrup		
	n	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	n	%	n	%	
+	7	(29,17)	7	(31,82)	0	(,00)	3	(13,04)	0	(,00)	0,004
++	10	(41,67)	8	(36,36)	2	(100,00)	4	(17,39)	0	(,00)	
+++	7	(29,17)	7	(31,82)	0	(,00)	7	(30,43)	0	(,00)	
++++	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)	9	(39,13)	2	(100,00)	

AST, ALT, LDH değerleri Coombs testi sonuçlarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (hepsi için $p>0,05$). (Tablo 4-8)

Tablo 4-8. AST, ALT, LDH değerlerinin Coombs testi sonuçlarına göre karşılaştırılması

	Coombs												p ¹
	+			++			+++			++++			
	Ort	s.s.	Med	Ort	s.s.	Med	Ort	s.s.	Med	Ort	s.s.	Med	
AST	60,83	±26,94	57,20	69,71	±43,83	62,45	183,64	±404,95	58,00	86,69	±73,72	61,35	0,916
ALT	17,31	±7,33	14,40	19,14	±10,96	15,05	46,59	±99,23	21,85	22,50	±17,10	15,75	0,879
LDH	533	±.	533	1132,33	±607,25	1042	2756	±2599	1796	1617,29	±897,84	1475	0,247

¹Kruskal Wallis Testi

Tedavi seçeneği (kan değişimi ve ES transfüzyonu) ile kan grupları karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Rh uyumsuzluğu ve subgrup uyumsuzluğunda ABO uyumsuzluğuna göre ES transfüzyonu ihtiyacı anlamlı derecede yüksekti. ($p:0,011$).

Kan değişimi ihtiyacı ile kan grupları karşılaştırıldığında kan değişimi ihtiyacının Rh ve subgrup uyumsuzluğunda ABO uyumsuzluğuna göre daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$).

Yapılan kan değişimi sayısı 2 olan bir hasta vardı. Bu hasta subgrup uyumsuzluğuna sahipti. Kan değişimi sayısı 1 olan hastaların tamamı Rh uygunsuzluğuna sahipti. ABO kan uyumsuzluğuna sahip hastaların hiçbirinde kan değişimi ihtiyacı olmadı.

Sadece İVİG tedavisi gören hastalarda AO kan uyumsuzluğu oranı (%60,61), İVİG tedavisi ile birlikte eritrosit süspansiyonu verilen ve /veya kan değişimi yapılan hastalara göre (%12,50) daha fazladır ($p:0,005$). (Tablo 4-9)

Tablo 4-9. Eritrosit süspansiyonu, yapılan kan değişimi sayısı ve tedavi seçeneği ile kan gruplarının karşılaştırılması

		Kan grubu								p
		A Grubu		B Grubu		Subgrup		Rh		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Eritrosit süspansiyonu	Hiç	20	(58,82)	2	(5,88)	1	(2,94)	11	(32,35)	0,011
	1 veya daha fazla	2	(13,33)	0	(,00)	1	(6,67)	12	(80,00)	
Yapılan kan değişimi sayısı	0	22	(48,89)	2	(4,44)	1	(2,22)	20	(44,44)	<0,001
	1	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)	3	(100,0)	
	2	0	(,00)	0	(,00)	1	(100,0)	0	(,00)	
Tedavi seçeneği	İVİG	20	(60,61)	2	(6,06)	1	(3,03)	10	(30,30)	0,005
	İVİG+KD/ES	2	(12,50)	0	(,00)	1	(6,25)	13	(81,25)	

Kan değişimi yapılan 4 hastanın 3'ünde (%75) Rh uyumsuzluğu ve 1'inde (%25) subgrup uyumsuzluğu vardı. Subgrup uyumsuzluğuna sahip hastaya 2 kez kan değişimi yapılırken geri kalan hastalara 1'er kez kan değişimi yapıldı. ES transfüzyonu ihtiyacı kan değişimi yapılan hastadan Rh uyumsuzluğuna sahip bir hastada olmazken diğer 3 hastaya kan değişimine ek olarak ES transfüzyonu da yapıldı .2 kez kan değişimi yapılan subgrup uyumsuzluğu olan hastanın takiplerinde sepsise girdiği gözlemlendi.

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada izoimmün hemolitik hastalık nedeniyle İVİG tedavisi alan yenidoğanların Rh, ABO ve subgrup uyumsuzluk durumuna göre özelliklerinin karşılaştırılması, hastalığın kan gruplarına göre seyrinin değerlendirilmesi ve sonuçlarımızın güncel literatür bilgileri doğrultusunda tartışılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın temel olarak üç sonucu vardır. Birincisi Coombs pozitifliği arttıkça İVİG verilme sayısı artmıştır. İkincisi, eritrosit süspansiyonu alma veya kan değişimi uygulanma oranı Rh uyumsuzluk grubunda ABO uyumsuzluğu olanlara kıyasla daha yüksektir. Üçüncüsü ise IVIG tedavisi gereksinimi olan ABO kan uyumsuzluğunda, AO kan grubu uyumsuzluğu BO uyumsuzluğundan sayıca oldukça fazladır (2BO/22AO).

Yenidoğan sarılığı yenidoğan bebeklerde sık görülen bir problemdir ve term yenidoğanların yaklaşık %60'ında, preterm yenidoğanların ise yaklaşık %80'inde doğumdan sonraki birkaç gün içinde görülür (84, 85). Geçici olmasına rağmen doğumdan sonraki haftada yenidoğan polikliniklerine tekrar başvuruların yaklaşık %75'ini oluşturur (85). Fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi fizyolojik olmayan nedenlerle de sarılık görülebilir. Anne ile fetüs arasında kırmızı kan hücreleri antijen uyumsuzluğu, hemoliz aracılığıyla fetal anemiye neden olabilir ve yenidoğanın hemolitik hastalığı olarak isimlendirilir. Maternal-fetal kırmızı kan hücreleri yüzey antijen uyumsuzlukları ABO, Rh ve diğer minör kırmızı kan hücreleri antijenlerine bağlı olarak gelişebilir (86). Hemoliz nedeniyle bilirubin üretimi bilirubin eliminasyonunu geçer ve sonuç olarak hiperbilirubinemi görülür. Erken tanı konulup uygun müdahale yapılmadığı takdirde akut ya da kronik kernikterus görülebilir. Bu nedenle yenidoğanın hemolitik anemisi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, üzerinde durulması gereken bir durumdur (84, 86). Çalışmamızda merkezimizde izoimmün hemolitik hastalık tanısı konulan ve İVİG tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Bunların 24'ünde (%48,98) ABO uyumsuzluğu varken, 23'ünde (%46,94) Rh uyumsuzluğu, 2'sinde ise (%4,08) subgrup uyumsuzluğu vardır. İVİG tedavisine rağmen ABO uyumsuzluğu

gerçekleşen yenidoğanların %8,33'ü (2 hasta) ES transfüzyonuna ihtiyacı duymuş, Rh uyuşmazlığı gelişen yenidoğanların %13'ü (3 hasta) kan değişimine %47,82 si (10 hasta) ES transfüzyonuna ihtiyaç göstermiştir. İki subgrup uyuşmazlığının bir tanesi hem kan değişimine hem de ES transfüzyonuna ihtiyaç duymuştur.

Son yıllarda uygulanan İVİG tedavisi izoimmun hemolitik hastalığında sıkça kullanılan ve başarılı sonuçlar alınan bir yöntemidir (87, 88). İVİG tedavisinin kan değişimi gerekliliğini azalttığı, mortalite ve morbidite üzerine etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (87-89). Diğer yandan İVİG tedavisinin hangi hastalara uygulanması gerektiği, optimum zamanlaması, uygun dozu ve sıklığı açısından ise konsensüs oluşmamıştır (87, 88). İVİG tedavisi daha çok Rh uyuşmazlıklarında kullanılsa da direkt Coombs testi pozitif olan, ciddi hiperbilirubinemisi olan ABO uyuşmazlığı olan olgularda da yan etki oluşturmadan kan değişimi ihtiyacını azaltmakta ve iyi sonuçlar vermektedir (89, 90). Bizim de çalışmamıza kliniğimizde Rh uyuşmazlığı, ABO uyuşmazlığı veya subgrup uyuşmazlığı olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalığın şiddetine göre bazı hastalara tek doz İVİG tedavisi uygulanırken, hemolitik aktivitesi devam eden ve yıkım bulguları gösteren hastalara birden fazla İVİG tedavisi uygulanmıştır.

İVİG tedavisinin neonatal retiküloendotelyal sisteminde Fc reseptör blokajı yaparak etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Bu blokaj, sonuç olarak RBC'nin destrüksiyonunu ve böylece hemolizi durdurur. İVİG'in daha yüksek dozları eritrosit transfüzyon ihtiyacını ve exchange ihtiyacını azaltmaktadır. Bu mekanizma, muhtemelen daha fazla sayıda Fc reseptör blokajına atfedilmiştir (91). Direkt Coombs, maternal anti-D antikorlarının fetüs eritrositlerine çoktan bağlanmış olduğunu yani mevcut hastalığı gösterirken; indirekt Coombs, maternal kanda dolaşan anti-D antikorlarını gösterir ve profilaksi açısından önemlidir. Coombs pozitifliğinin artması yani anti-D antikor sayısının artması hemolizin şiddeti ile koreledir (92). Nitekim bizim de çalışmamızda Coombs pozitifliği arttıkça verilen İVİG tedavisinin sayısı artmıştır. Coombs + veya Coombs ++ olan hastaların hiçbirine 1'den fazla İVİG tedavisi verilmezken, Coombs +++ olan 3

hastaya (%37,5) ve Coombs ++++ 5 hastaya (%62,5) 1'den fazla İVİG tedavisi verilmiştir.

Genel olarak Rh uyuşmazlığı ABO uyuşmazlığına göre daha ağır seyreder (93). Dolayısı ile İVİG tedavisi sayısının fazla olması veya kan değişimi ihtiyacının fazla olması beklenen bir durumdur (89, 90). Bizim de sonuçlarımız literatür ile uyumludur ve beklendiği gibi birden fazla eritrosit süspansiyonu gerektiren hastaların yüzdesi, yapılan kan değişimi sayısı Rh uyuşmazlıklarında ABO uyumsuzluklarına kıyasla daha fazla bulundu. Hiç eritrosit süspansiyonu verilmeyen hastaların yüzdesi ise AO ve BO uyuşmazlığı olan hastalarda Rh uyuşmazlığı olanlara kıyasla daha yüksekti. Çalışmamızda ABO uyuşmazlığı olan hasta sayısı ile Rh uyuşmazlığı olan hasta sayısı neredeyse eşitti (24 vs. 23). ABO uyuşmazlığının Rh uyuşmazlığına göre daha hafif seyrettiğinden çalışmamızda ABO uyuşmazlığı olan hasta sayısının daha az olması beklenebilirdi. Ancak çalışmamızda ABO veya Rh uyuşmazlığında İVİG tedavisi alan hastaların oranlarının belirlenmesi amaçlanmamıştır. İVİG tedavisi alan hastaların uyuşmazlıklara göre dağılımları hesaplanmıştır. Genel olarak ABO uyuşmazlığı Rh uyuşmazlığından daha sık görülür ve çalışmamıza sadece ileri derecede sarılığı olan, anemisi olan ve Coombs pozitifliği olan kısacası İVİG tedavisi gerektiren ABO uyuşmazlığı olan hastalar dahil edildiği için bu durum verilerin dağılımını etkilemiş olabilir (94). Önceki çalışmalarla kıyasla genel olarak İVİG tedavisi daha çok fototerapi ile veya başka diğer konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda Coombs pozitifliğinin derecesi ile ilişkisi detaylı bir şekilde ele alınmamıştır. Bizim çalışmamızda ise Coombs pozitifliği ile İVİG tedavi sayısı (tablo 4-4), kan grubu uyuşmazlığı (tablo 4-7) ve yatışındaki en yüksek AST, ALT ve LDH (tablo 4-8) arasındaki ilişki de vurgulanmıştır.

İVİG tedavisi konusunda Coombs pozitifliği yüksek titrede olan, ciddi hemoliz ve hiperbilirubinemi olan yani yüksek riskli olgularda daha erken ve agresif tedavi uygulanması önerilmektedir (84). Çalışmamızda Coombs pozitifliği arttıkça İVİG uygulama sayısının da artması bu hipotezi desteklemektedir. Ciddi hemolitik anemisi olan yenidoğanlarda erken İVİG tedavisinin kan değişimini

önlediği daha önce gösterilmiştir (84). Doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde İVİG uygulaması radikal sonuç vermiştir. Ayrıca düşük doz (0.5mg/kg) İVİG uygulamasının ve uygulamada gecikilmenin takip eden hemolizi durdurmadığı ve exchange transfüzyon gerektirebileceği de gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda ise İVİG uygulama saati ortalama 38,41 saat olup olgularımız içerisinde 3. saatte İVİG uygulanan da 10. günden sonra uygulanan hastamız da mevcuttur. Bu durum Rh uyuşmazlığı olan hastalarda doğum sırasında kord kanı alınıp teşhis ve tedavinin daha erken olması ile ilgilidir. Çalışmamızda yenidoğanların klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirilmiş ve durumlarına göre bireysel tedavi planlanmıştır.

İVİG tedavisinde düşük dozun (0.5 mg/kg) yüksek doz (1 mg/kg) kadar etkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca yüksek doz İVİG tedavisinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Elalfy ve ark.'nın (84) çalışmasında hiçbir infantta İVİG nedeniyle yan etki görülmezken, literatürde daha önce yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit gibi ciddi yan etkileri de bildirilmiştir (95). On altı yıllık takip verilerinin bulunduğu retrospektif bir çalışmada yenidoğan hemolitik anemisi olan ve İVİG tedavisi alan yenidoğanlarda İVİG tedavisi almayanlara kıyasla nekrotizan enterokolit görülme oranları daha yüksek bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada nekrotizan enterokolit gibi ciddi yan etkiler görülmemiştir.

Bizim sonuçlarımıza göre Rh uyuşmazlığı olan 3 hastaya birer kez, subgrup uyuşmazlığı olan bir hastaya iki kez kan değişimi yapılmıştır. Bulgularımıza göre direkt olarak İVİG tedavisinin kan değişim sayısını azalttığı sonucuna varamasak da indirekt olarak İVİG tedavisinin etkili olduğunu ve çalışmamızda kan değişim ihtiyacının sadece birkaç vakada gerektiğini yorumlayabiliriz.

Sonuçlarımıza göre Rh uyuşmazlığı olan yenidoğanlarda ABO uyuşmazlığı olan yenidoğanlara kıyasla İVİG verilme zamanı daha erken, tedavi öncesi bilirubin konsantrasyonu daha düşük, hemoglobin ve hematokrit konstantrasyonu daha yüksek saptanmıştır. Bu paradoksik durum, Rh negatif annelerin doğumu

sırasında kord kanı alınması ve uyuşmazlık tanısının daha erken konulması ile ilgilidir. Dolayısı ile daha erken İVİG tedavisi planlanmaktadır. ABO uygunsuzluğu olanlarda ise transkutan bilirubin cihazı ile ya da klinik olarak hiperbilirubinemi tespit edilmekte ve daha geç uyuşmazlık tanısı konmaktadır. O kan grubuna sahip anne bebeklerinde rutin kan grubu tayini önerilmemektedir.

İVİG tedavisinin konservatif tedaviye kıyasla hastanede kalış süresini kısalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (84). Şiddetli Rh uyuşmazlığı olan 90 yenidoğanın dahil edildiği prospektif randomize kontrollü bir çalışmada İVİG uygulanan hastaların fototerapi alma saatleri ve hastanede kalma süreleri konvansiyonel gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur. İVİG alan grup ortalama 3.25 gün hastanede kalırken, konvansiyonel tedavi uygulanan grup ortalama 4.72 gün hastanede kalmıştır (84). Diğer yandan İVİG tedavisinin hastanede kalış süresini etkilemediğini belirten çalışmalar da bildirilmiştir (96). Bizim çalışmamıza göre yenidoğanların hastanede kalış süresi ortalama 7.12 gündür. Bizim çalışma protokolümüzde konvansiyonel tedavi alan bir kontrol grubu olmadığı için İVİG tedavisinin hastanede kalış süresini kısalttığı sonucuna direkt ulaşamayız. Her ne kadar Elalfy ve ark. (84) tarafından yapılan çalışmaya kıyasla hastanede kalış süremiz daha uzun olsa da çalışmalar farklı merkezlerde, farklı hasta grupları üzerinde ve farklı protokollerde yapıldığı için birebir karşılaştırmanın doğru olmayacağı kanaatindeyiz. Örneğin, daha şiddetli hemolizi, anemisi veya sarılığı olan hastaların dahil edilmesi hastanede kalış süresini etkileyebilir. Çalışmamızda yatış sürelerinin göreceli olarak uzun olmasını kırsal bölgeden hastanemize başvuran veya başka merkezlerden hastanemize sevk edilen hasta sayısının fazla olmasına, kontrole gelme imkanlarının kısıtlı olması ve gözlem amaçlı anne bebek odalarında yatış sürelerinin uzun olması ile ilişkilendirebiliriz. Ancak hastanede kalış süresinin kısaltılmasının nazokomiyal enfeksiyonların önlenmesinin önemini tartışmasız bir kez daha vurgulamak gerekir.

Çalışmamızın bir diğer sonucu da ABO uyuşmazlığında AO grubuna sahip yenidoğanların sayıca daha fazla olmasıydı. Benzer şekilde AO uyuşmazlığı olan

hastaların 7'sinde Coombs +, 8'inde Coombs ++ ve 7'sinde Coombs +++ iken 2 hasta ES aldı; BO uyuşmazlık grubunda sadece 2 hasta vardı ve bu 2 hastada Coombs ++ idi, ikisinin de ES transfüzyonu ihtiyacı olmadı. Hem AO hem de BO uyuşmazlığına sahip hastalara kan değişimi yapılmadı. Coombs ++++ liği hiçbir ABO uyuşmazlığında izlenmedi. Çalışmamızda AO uyuşmazlığının BO uyuşmazlığına göre daha fazla sayıda izlendiği ve ES transfüzyonu ihtiyacının AO uyuşmazlığında daha fazla olabileceği izlendi. Bu bulgular, bölgemizde BO uyuşmazlığının hem sayısal olarak hem de klinik şiddet olarak ABO grubu uyuşmazlığı içinde daha az görüldüğü şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca bizim hasta grubumuzdaki ABO kan uyuşmazlığında coombs pozitifliği yanısıra klinik olarak da (hemoliz, bilirubin yüksekliği, hematokrit düşüklüğü gibi nedenler) var olan farklılıklar bu sayısal oranı etkilemiş olabilir. Takçı ve ark. (97) tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada 13 ay içinde 165 term yenidoğan bebeğin 32'inde ABO kan uyuşmazlığı saptanmıştır. AO uyuşmazlık grubunda 23 yenidoğan varken BO uyuşmazlık grubunda 9 yenidoğan vardı. Tüm yenidoğanlara fototerapi uygulanırken hiçbir yenidoğanda kan değişimi ihtiyacı olmamıştır. Bu çalışmada ortalama tedaviye başlanma zamanı 2.9 gün olup AO ve BO kan grubu uyuşmazlığı olan yenidoğanlar arasında demografik veriler, başlangıç bilirubin düzeyi, ilk 24 saatteki anemi sayısı, hemoliz ve direkt Coombs oranları açısından fark saptanmamış. Bir başka çalışmada ise anti-B antikorunun anti-A antikoruna kıyasla daha fazla hemolitik aktivite gösterdiği ve ırkın hemolitik aktivite üzerinde etkililerinin olduğu vurgulanmıştır. Yine bu çalışmada Afrika'da aynı çevrede yaşayan siyah hastalarda hemolitik aktivite düzeyi beyazlara kıyasla daha fazla saptanmıştır (98).

Sri Lanka, Bangladesh ve Hindistan gibi Güneydoğu Asya ülkelerinde ABO uyuşmazlığı nedeniyle exchange transfüzyon gerektiren hasta sayıları daha fazla saptanmıştır. Suudi Arabistan'da ise ABO uyuşmazlığı olanların yaklaşık 1/3'ünde İVİG tedavisi gereksinimi bildirilmiştir. Genel olarak Asya kökenli ve siyah ırk yenidoğanların kafkas ırkına göre daha yüksek risk grubu oluşturduğu bildirilmiştir (Basu S, 2011). Yine çevresel faktörlerin de A ve B kan grupları hemolitik aktiviteleri üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (99). Literatürdeki

bu farklılıklar farklı etnik kökenlerden kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda BO kan uyumsuzluğu AO uyumsuzluğuna göre çok daha az olduğu görüldü ve daha selim seyretti. Ayrıca A kan grubu olan hasta sayısının B'ye kıyasla daha fazla olmasının, A kan grubunun Türkiye'de en sık görülen kan grubu (A kan grubu %44 B kan grubu %16,2) (100) olmasından kaynaklanmış olabilir. Verilerimizde, beklenen bu orandan çok daha düşük sayıda B0 uygunsuzluğu görülmüştür. Bu nedenle kan grubu ile yenidoğanlardaki ABO uyumsuzluğu arasındaki olası ilişkinin, hastalık şiddetinin ve sıklığının belirlenmesi için A ve B kan grubu olan yenidoğanların izoimmun hemolitik anemi yönünden takip edildiği ve değerlendirildiği prospektif dizayndaki kohort çalışmaların planlanması gerekir.

ABO uyumsuzluğu yenidoğanın en sık hemolitik hastalığıdır. Sık görülmesine karşın çoğunluğu hafiftir ve fototerapi ile tedavi edilebilir. Çok ileri vakalarda kan değişim ihtiyacı olabilir (101). Yenidoğanın hemolitik anemisinin değerlendirildiği 25 vakalık bir çalışmada 15 yenidoğanda Rh uygunsuzluğu nedeniyle, 6 yenidoğanda ABO uygunsuzluğu nedeniyle, 4 yenidoğanda ise diğer uyumsuzluklar nedeniyle kan değişimi yapılmıştır. Yani kan değişimi ihtiyacı olan olguların yaklaşık %25'i ABO uyumsuzluğu nedeniyle (102). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak ABO uyumsuzluğu nedeniyle kan değişim ihtiyacı hiçbir hastada izlenmemiştir. İVİG tedavisi uygulanmış olması bu durumun sebebi olarak düşünülebilir. Bu nedenle İVİG tedavisinin ABO uyumsuzluklarında kan değişim gerekliliğini azalttığından bahsedebiliriz.

Subgrup uyumsuzluğu olan hastalarda genel olarak uyumsuzlukların daha agresif seyretmesi beklenmektedir. Türkiye'de üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda düzensiz subgrup uyumsuzlukları (Kell, C, c, E ve e) olan ve hemolizi olan 106 infantın değerlendirildiği bir çalışmada direkt veya indirekt Coombs pozitifliği %28,3 olarak saptanmıştır. Toplam 5 yenidoğanda (%4,7) hidrops fetlis saptanmıştır. 106 yenidoğanın 22'sinde (%20,8) kan değişim ihtiyacı gerekmiştir. Kan değişim gerektiren vakaların %63,6'sında ise pozitif Coombs testi saptanmıştır (Karagöl BS, 2012). Benzer şekilde bizim de çalışmamızda subgrup uyumsuzluğu olan 2 yenidoğan vardır ve 2'sinde Coombs ++++ saptanmıştır. Bu

iki yenidoğanın birinde kan değişimi ve ES transfüzyonu ihtiyacı olmuştur diğerinde ES transfüzyonu sınırında uzamış anemi görülmekle birlikte bir sene boyunca çocuk hematolojinin takibinde kalmıştır. Subgroup kan uyuşmazlığı nadir görülmektedir ve gözden kaçabilir. Dolayısı ile agresif seyreden kliniklerde uyuşmazlık için subgroup kan grubu incelemesi yapılabilir.

Hemoliz olması nedeniyle bilirubin seviyesinde artış, LDH düzeylerinde artış ve klinik tabloya göre değişmekle birlikte AST ve ALT düzeylerinde artış beklenen bir bulgudur. Sonuçlarımıza göre AST, ALT ve LDH ile Coombs pozitifliği şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif dizaynda olması ve verilerin dosya taraması yoluyla elde edilmesi önemli kısıtlılıklarındandır. Hasta sayısı önceki çalışmalar ile kabul edilebilir büyüklükte olsa da A, B, subgroup ve Rh uyuşmazlığı gibi subgroup analizlerini de düşününce örneklem sayısının daha büyük olması çalışmamızın gücünü arttırabilirdi. Çalışmamızda yenidoğanlarda hiperbilirubinemi ile birlikte direk coombs pozitifliği, anemi ve/veya hemoliz bulgularının aranması örneklem sayımızı sınırlı tuttu. Ayrıca çalışmamıza subgroup uyuşmazlığı olan 2 hasta dahil edildi. Bu hastalar ne ABO ne de Rh uyuşmazlık grubu ile benzer özellik gösterdiğinden iki gruba da dahil edilememiştir. Subgroup uyuşmazlığı olan yenidoğanların çok ağır ve agresif seyredebileceği de akılda tutulmalıdır (94). Dolayısı ile ABO uyuşmazlığı ya da Rh uyuşmazlığındaki hastaların sonuçları subgroup uyuşmazlığı olan hastalara genellenemez. Kontrol grubunun olmaması ise çalışmamızın bir diğer limitasyonudur.

VI. SONUÇ

Yenidoğanın hemolitik anemisi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve üzerinde durulması gereken bir durumdur. İVİG tedavisi izoimmun hemolitik anemi tedavisinde sıkça kullanılan ve başarılı sonuçlar alınan bir tedavi yöntemidir. İVİG tedavisi uygun infantlarda yenidoğanın hemolitik hastalığında hem ABO uyuşmazlıklarında hem de Rh uyuşmazlığında kullanılabilir. Hastalığın şiddeti ve kliniğe göre doz ayarlaması yapıldığı takdirde yan etki açısından güvenilir bir tedavi yöntemidir. Ayrıca bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalara ek olarak İVİG alan hastaların hemoliz bulgularının ve aneminin varlığı vurgulanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak IVIG tedavisi sonrası kan değişimi dışında kan transfüzyonu gereksinimi olan hastalar, bu tedavinin olası uzun dönem anemi gelişim potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Örneklem grubumuzdaki hastalar izoimmun hemolitik anemi için hastanede ortalama 7,12 gün yatmıştır ve İVİG tedavisi doğum sonrası ortalama 38,41 saatte verilmiştir. Coombs pozitifliği arttıkça İVİG verilme sayısı artmaktadır. Eritrosit süspansiyonu veya kan değişim tedavisi oranı Rh uyuşmazlık grubunda ABO uyuşmazlık olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yine BO uyuşmazlığı AO uyuşmazlığına göre beklenen orandan çok daha az sayıda gözlenmiştir. Ülkemizde bildirilen kan grubu frekanslarına göre beklenen sayı yaklaşık olarak 1 BO uyuşmazlığına 2 AO uyuşmazlığı oranında olması gerekirken, IVIG tedavisi gerektiren hemolitik hastalığı olan çalışma grubumuzda bu oran 2/22 olarak bulunmuştur.

Subgrup uyuşmazlığı olan hastalarda ise uyuşmazlıklar agresif seyretmiş olup bir hastada 2 kez kan değişimi 4 kez İVİG 1 kez de ES verilmiş, diğer hastada da iki kez İVİG verilmiş olup ES transfüzyonu sınırında uzun süren anemi açısından bir sene boyunca çocuk hematoloji bölümünün takibinde kalmıştır. Bu nedenle agresif seyreden kliniklerde ABO uyuşmazlığına ek olarak bir subgrup uyuşmazlığının da eşlik edebileceği düşünülmeli.

Sonuç olarak çalışmamız İVİG tedavisi, izoimmun hemolitik anemi ve kan grubu arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yol gösterici olsa da kan grubu ile yenidoğanlardaki ABO uyumsuzluğu arasındaki olası ilişkinin, hastalık şiddetinin ve sıklığının belirlenmesi için A ve B kan grubu olan yenidoğanların izoimmun hemolitik anemi yönünden takip edildiği ve subgrubun da değerlendirildiği çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Kan değişimi uygulaması her ne kadar 3. Basamak sağlık kuruluşlarında uzman doktorlar tarafından uygulansa da sepsis gibi istenmeyen mortalite ve morbiditeyi arttıran sonuçlar ortaya çıkabilmektedir

Hastayı taburcu etmeden önce 1-2 kez TcB llmesi, gerekli hallerde serum TB bakılması, kan uyuşmazlığına göre risk faktörlerinin analiz edilmesi, emzirme eğitimi gibi hastane politikalarının desteklenmesi hiperbilirubineminin komplikasyonlarının azalmasında önemli rol alabilir.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Yenidoğanlardapatolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri içinde en sık görülenlerden biri anne ile bebek arasında ABO veya Rh uyumsuzluğu ile oluşan izoimmün hemolitik anemidir. Bu hastalarda tedavide verilen İntravenöz immünoglobulin, bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır. Bu çalışmada İVİG alan ve izoimmun hemolitik hastalığı olan yenidoğanların uyuşmazlık tipine göre (Rh, ABO, subgrup) İVİG tedavisinin klinik seyrini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif tipteki çalışmamızda Ocak 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasındaki Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi kayıtlarında bulunan direk coombs pozitif Rh, ABO veya subgrup uyuşmazlığı tanısına sahip İVİG verilen yenidoğan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: 24 hastada (%48,98) uyuşmazlık tipi ABO olup bunların 22'si (%91,67) A kan grubuna 2'si (8,33) B kan grubuna sahip idi. 23 hastada (%46,94) Rh ve 2 hastada (%4,08) subgrup uyuşmazlığı saptandı. Coombs pozitifliği arttıkça İVİG verilme sayısı artmaktaydı. Eritrosit süspansiyonu veya kan değişim tedavisi oranı Rh uyuşmazlık grubunda, ABO uyuşmazlık olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. İVİG tedavisi alan bebeklerde AO kan grubu uyuşmazlık sıklığı daha fazlaydı. Yine AO uyuşmazlığında Coombs pozitifliği oranı BO uyuşmazlığına kıyasla daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: İVİG tedavisi, izoimmun hemolitik anemi ve kan grubu arasındaki ilişki için yol gösterici olsa da kan grubu ile yenidoğanlardaki ABO uyumsuzluğu arasındaki olası ilişkinin değerlendirildiği çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemolitikanemi, coombs, İVİG, kan uyuşmazlığı, hiperbilirubinemi

VIII. SUMMARY

Introduction and Aim: One of the most common causes of pathologic indirect hyperbilirubinemia in newborns is isoimmune hemolytic anemia, which is caused by ABO or Rh incompatibility between mother and baby. In these patients, intravenous immunoglobulin given in treatment decreases the rate of bilirubin as well as decreases the maximum bilirubin levels and reduces the need for blood exchange. The aim of this study was to evaluate the clinical course of İVİG treatment according to the type of discrepancy (NI, ABO, subgroup) of newborns with İVİG and isoimmune hemolytic disease.

Material and Methots: In this retrospective study, newborn patients with direct coombs positive Rh, ABO or subgroup incompatibility were included in the records of the Neonatal Intensive Care Unit of Afyon Kocatepe University between January 2010 and December 2016.

Results: In 24 patients (48.98%), the type of discrepancy was ABO, of which 22 (91.67%) had A blood group and 2 (8.33%) had B blood group. 23 patients (46.94%) had Rh and 2 patients (4.08%) had a subgroup incompatibility. As the Coombs positivity increased, the number of İVİG administration increased. The ratio of erythrocyte suspension or exchange therapy was higher in the Rh incompatibility group than in the ABO discrepancy group. Infants with İVİG treatment had a higher incidence of AO blood group mismatch. Again in the AO disagreement, the Coombs positivity rate was found to be higher compared to the BO controversy.

Conclusion: Although the guidance for the relationship between İVİG treatment, isoimmune hemolytic anemia, and blood group is important, it is necessary to plan the studies that assess the possible relationship between blood group and ABO incompatibility in neonates.

Keywords: Hemolytic anemia, coombs, İVİG, blood incompatibility, hyperbilirubinemia

IX. KAYNAKÇA

1. Hansen TWR, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. Care of the Jaundiced Neonate New York, NY: McGraw Hill. 2012:65-95.
2. Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(9):884-9.
3. Sarici SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775-80.
4. Tiker F, Gulcan H, Kilicdag H, Tarcın A, Gurakan B. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(3):257-61.
5. Dağoğlu T, Hiperbilirubinemi OFİ. *Neonatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp. 2000:443-60.
6. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. *Nelson textbook of pediatrics 17th ed Philadelphia: WB Saunders*. 2004:592-6.
7. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*. 1994;15(11):422-32.
8. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001;344(8):581-90.
9. Madan A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *Avery's Diseases of the Newborn (Eighth Edition): Elsevier*; 2005. p. 1226-56.
10. McDonnell M, Hannam S, Devane S. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1998;78(3):F220-F1.
11. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2014:1-39.
12. Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr*. 1999;88(2):216-9.

13. Dagoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res.* 1995;23(4):264-71.
14. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate.* 1996;70(2):69-74.
15. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):F6-10.
16. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):Cd003313.
17. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127(4):680-6.
18. Santos MC, Sa C, Gomes SC, Jr., Camacho LA, Moreira ME. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion.* 2013;53(4):777-82.
19. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(4):F325-31.
20. Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics.* 2006;16(1):70-4.
21. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J.* 1981;196(1):257-60.
22. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *The New England journal of medicine.* 2001;344(8):581-90.
23. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* 1999;103(1):6-14.

24. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant $\geq$ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193-8.
25. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
26. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154-68.
27. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int*. 1998;46(1):21-6.
28. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8170-4.
29. Kaplan M, Wong R, Sibley E, Stevenson D. Neonatal jaundice and liver disease. *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant 9th ed* Cleveland, Ohio: Mosby. 2011;144396.
30. Skierka JM, Kotzer KE, Lagerstedt SA, O'Kane DJ, Baudhuin LM. UGT1A1 genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2013;162(6):1146-52, 52.e1-2.
31. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1171-5.

32. Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *Eur J Pediatr.* 1991;150(4):267-70.
33. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e340-5.
34. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):F461-6.
35. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr.* 1994;125(1):87-91.
36. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78(3):F220-1.
37. Desjardins L, Blajchman MA, Chintu C, Gent M, Zipursky A. The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr.* 1979;95(3):447-9.
38. Christensen RD, Yaish HM, Nussenzeig RH, Reading NS, Agarwal AM, Eggert LD, et al. Acute kernicterus in a neonate with O/B blood group incompatibility and a mutation in SLC4A1. *Pediatrics.* 2013;132(2):e531-4.
39. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* 2017;39 Suppl 1:47-52.
40. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* 2004;126(4):455-74.
41. Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, Rohrlich P, Delaunay J, Mohandas N, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood.* 2000;95(2):393-7.
42. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics.* 2015;135(6):1107-14.
43. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet.* 2008;372(9647):1411-26.

44. Christensen RD, Henry E. Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2010;125(1):120-5.
45. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:13-8.
46. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol*. 2009;29 Suppl 1:S25-45.
47. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol*. 2004;28(5):356-64.
48. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr*. 1995;126(1):102-8.
49. Valaes T. Pathophysiology of spontaneous neonatal bilirubinemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*. 1996;128(6):863-4.
50. Watchko JF. Vigintiphobia revisited. *Pediatrics*. 2005;115(6):1747-53.
51. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(2):F83-8.
52. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S543-60.
53. Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol*. 1995;22(3):561-92.
54. Ohls RK. Why, When, and How Should We Provide Red Cell Transfusions And Erythropoiesis-Stimulating Agents to Support Red Cells Mass in Neonates. *Hematology, Immunology and Infectious Disease*, 2nd edn, Elsevier/Saunders: Philadelphia. 2012:57-74.
55. Lakatos L, Csathy L, Nemes E. "Bloodless" treatment of a Jehovah's Witness infant with ABO hemolytic disease. *J Perinatol*. 1999;19(7):530-2.

56. Arndt PA, Garratty G, Daniels G, Green CA, Wilkes AM, Hunt P, et al. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Ge: possible association with destruction of erythroid progenitors. *Transfus Med.* 2005;15(2):125-32.
57. Dhodapkar KM, Blei F. Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(1):69-70.
58. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol.* 2000;27(3):681-96.
59. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008;358(9):920-8.
60. Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, Garcia H, Savorani M, Mogni B, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. *Pediatrics.* 1993;91(2):470-3.
61. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114(1):e130-53.
62. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(7):669-72.
63. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:Cd011891.
64. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol.* 2011;35(3):101-13.
65. Tanı TND, No TP. 1, Neonatal sepsis. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.* 2002;6:5-11.
66. Wennberg RP, Depp R, Heinrichs WL. Indications for early exchange transfusion in patients with erythroblastosis fetalis. *J Pediatr.* 1978;92(5):789-92.
67. Bhutani VK, Meng NF, Knauer Y, Danielsen BH, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Extreme hyperbilirubinemia and rescue exchange transfusion in California from 2007 to 2012. *J Perinatol.* 2016;36(10):853-7.

68. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, Rubin DB. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA*. 1995;274(19):1518-25.
69. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev*. 2013;27(3):171-8.
70. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3s):S1-s46.
71. Struff WG, Klasser M, Eckert V, Dietrich RL. Safety monitoring of a polyvalent immunoglobulin preparation: documentation of 15,548 administrations. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(9):420-8.
72. Brennan VM, Salome-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2003;133(2):247-51.
73. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf*. 1993;9(4):254-62.
74. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med*. 1986;314(9):560-4.
75. Ovanesov MV, Menis MD, Scott DE, Forshee R, Anderson S, Bryan W, et al. Association of immune globulin intravenous and thromboembolic adverse events. *Am J Hematol*. 2017;92(4):E44-e5.
76. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE, Jr. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology*. 2003;60(11):1822-4.
77. Vinod KV, Kumar M, Nisar KK. High dose intravenous immunoglobulin may be complicated by myocardial infarction. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(4):247-9.
78. Welles CC, Tamba S, Lafayette RA. Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(1):148-51.

79. Quinti I, Pulvirenti F, Milito C, Granata G, Giovannetti G, La Marra F, et al. Hemolysis in patients with antibody deficiencies on immunoglobulin replacement treatment. *Transfusion*. 2015;55(5):1067-74.
80. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion*. 2008;48(8):1598-601.
81. Pintova S, Bhardwaj AS, Aledort LM. IVIG--a hemolytic culprit. *N Engl J Med*. 2012;367(10):974-6.
82. Schneider L, Geha R. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration--United States, October 1993-June 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43(28):505-9.
83. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med*. 1994;331(24):1607-11.
84. Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn--a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):461-7.
85. Colletti JE, Kothari S, Jackson DM, Kilgore KP, Barringer K. An emergency medicine approach to neonatal hyperbilirubinemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(4):1117-35, vii.
86. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG*. 2009;116(5):655-64.
87. Navarro M, Negre S, Golombek S, Matoses ML, Vento M. Intravenous immune globulin: clinical applications in the newborn. *NeoReviews*. 2010;11(7):e370-e8.
88. Mukhopadhyay K, Murki S, Narang A, Dutta S. Intravenous immunoglobulins in rhesus hemolytic disease. *Indian J Pediatr*. 2003;70(9):697-9.
89. Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomelha AM, Arcala OP. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant

hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16(3):163-6.

90. Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Altuntas N, Unal S, Turan O, et al. Intravenous immunoglobulin G treatment in ABO hemolytic disease of the newborn, is it myth or real? *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2014;30(1):12-5.

91. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics.* 2007;120(1):27-32.

92. Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1317-27.

93. Dean L. Blood groups and red cell antigens: National Center for Biotechnology Information; 2005.

94. Izetbegovic S. Occurrence of ABO And RhD Incompatibility with Rh Negative Mothers. *Materia socio-medica.* 2013;25(4):255-8.

95. Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM, Iriando-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics.* 2010;125(1):139-44.

96. Kriplani A, Malhotra Singh B, Mandal K. Fetal intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(3):176-80.

97. Takcı Ş, İnce DA, Hendekçi A, Eren N. Neonatal Hyperbilirubinemia Due to ABO Incompatibility. *Journal of Turgut Ozal Medical Center.* 2014;21(4).

98. Adewuyi JO, Gwanzura C. Racial difference between white and black Zimbabweans in the haemolytic activity of A, B, O antibodies. *Afr J Med Med Sci.* 2001;30(1-2):71-4.

99. Redman M, Malde R, Contreras M. Comparison of IgM and IgG anti-A and anti-B levels in Asian, Caucasian and Negro donors in the North West Thames Region. *Vox Sang.* 1990;59(2):89-91.

100. Torun YA, Kaynar LG, Karakukcu C, Yay M, Kurnaz F, Mutlu H, et al. ABO and Rh Blood Group Distribution in Kayseri Province, Turkey. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2012;29(1):97-8.
101. Metcalf RA, Khan J, Andrews J, Mayock D, Billimoria Z, Pagano MB. Severe ABO Hemolytic Disease of the Newborn Requiring Exchange Transfusion. J Pediatr Hematol Oncol. 2018.
102. Sharma D, Rai S, Mehra A, Kaur M, Sao S, Gaur A, et al. Study of 25 cases of exchange transfusion by reconstituted blood in hemolytic disease of newborn. Asian J Transfus Sci. 2007;1(2):56.

