

Direkt Coombs Pozitif ABO Uygunluğunda Doğum Sonrası On İkinci Saatte Bilirubin Persentilinin Profilaktik İntravenöz İmmünglobülin Kullanımında Belirleyici Rolü

Fatma NARTER *, Müfferet ERGÜVEN **

Direkt Coombs Pozitif ABO Uygunluğunda Doğum Sonrası 12. Saatte Bilirubin Persentilinin Profilaktik İntravenöz İmmünglobülin Kullanımında Belirleyici Rolü

Amaç: Kordon kanında direkt Coombs pozitif ABO uygunluğunda doğan yenidoğanlarda 12. saat total bilirubin düzeyi ile ciddi hiperbilirubinemi riskini ve erken intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi gereksinimini değerlendirmek.

Yöntem: Hastanemizde 1 Kasım 2007-19 Şubat 2008 tarihleri arasında doğan, anne bebek arasında ABO uygunluğunda doğan, kordon kanında direkt Coombs pozitif olan 21 yenidoğanda doğum sonrası 12. saatte total bilirubin ölçülüp, bilirubin risk eğrisine göre ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski saptandı. Risk bölgelerine göre fototerapi ve IVIG tedavisi oranları belirlendi.

Bulgular: ABO uygunluğunda doğan 57 yenidoğanın 21'inde (% 36.8) kordon kanında direkt Coombs pozitif saptandı. Total bilirubin, bilirubin risk eğrisine göre % 19.1 vakada 40. persentilin altında, % 23.8 vakada 40-75. persentil arasında, % 23.8 vakada 75-95. persentil arasında, % 33.3 vakada 95. persentilin üzerindeydi. İzlemede yüksek risk bölgesinde olanların (n:7) tümünde, orta-yüksek riskte olanların (n:5) birinde olmak üzere toplam sekiz vakaya fototerapi uygulandı. Fototerapi alanların beşine aynı zamanda IVIG tedavisi de uygulandı.

Sonuç: ABO uyumsuzluğunda doğan yenidoğanlarda kordon kanında direkt Coombs bakılması ve pozitif olanlarda 12. saatte total bilirubin ölçülmesinin ciddi ABO hemolitik hastalığının erken tanısında değerli olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hiperbilirubinemi, yenidoğan, ABO uygunluğunda doğan

Çocuk Dergisi 2009; 9(1):22-24

The Role of 12th Hour Bilirubin Percentile in Direct Coombs Positive ABO Incompatible Newborn Infants in the Use of Prophylactic Intravenous Immunoglobulin

Aim: To investigate the risk of serious hyperbilirubinemia and the requirement for early intravenous immunoglobulin G (IVIG) treatment using twelfth-hour total serum bilirubin levels in ABO-incompatible newborns who had positive direct Coombs test.

Methods: This clinical study was conducted in 21 newborn babies with ABO incompatibility and who were direct Coombs positive. The total bilirubin level was measured twelve hours after birth and the risk of significant hyperbilirubinemia was predicted using the bilirubin risk zones. Phototherapy and IVIG treatment needs were identified based on the risk levels.

Results: Of the 57 newborn babies with ABO incompatibility, 21 were direct Coombs positive. 19.1 % of the babies had total bilirubin levels below 40th percentile, 23.8 % had bilirubin levels between 40-75th percentile, 23.8 % bilirubin levels between 75-95th percentile, and 33.3 % had total bilirubin levels over 95th percentile. Phototherapy was needed in 8 patients including all patients from the high-risk category (n:7) and one patient from the moderate risk category (n:5). IVIG treatment was also given to 5 babies who received phototherapy.

Conclusions: It is suggested that newborn babies with ABO incompatibility should be tested for direct Coombs tests in their cord blood. If the result is positive, measurement of total bilirubin level 12 hours after birth could be a valuable predictor of ABO hemolytic disease.

Key words: Hyperbilirubinemia, newborn, ABO incompatibility

J Child 2009; 9(1):22-24

GİRİŞ

ABO uygunluğunda doğan yenidoğanlarda erken taburculuk, bunların bir kısmında izomün hemolitik

Alındığı tarih: 24.04.09

Kabul tarihi: 25.05.09

* Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzm. Dr.

** Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzm. Dr. Klinik Şefi

hastalık gelişebileceği için risklidir ⁽¹⁾. Hastalık hafif hemolizden, şiddetli hemoliz, anemi ve hiperbilirubinemiye kadar değişen geniş bir spektrum gösterir. Direkt Coombs pozitif ABO hemolitik hastalıkta erken intravenöz immünglobülin (IVIG) kullanımının fototerapi ve kan değişimi gereksinimini azalttığı bildirilmektedir ^(2,3). Ancak, IVIG tedavisi pahalı, temini güç olabilen ve kan ürünü olması nedeniyle de bazı riskleri bulunan bir tedavidir. Çalışmamızda

kordon kanında direkt Coombs pozitif ABO uygunluğunda olan yenidoğanlarda 12. saat total bilirubin düzeyi ile ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskini ve erken IVIG tedavisi gereksinimini değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde 1 Kasım 2007-19 Şubat 2008 tarihleri arasında doğan, anne bebek arasında ABO uygunluğu olup (O grubu annenin A veya B grubu bebeği), kordon kanında direkt Coombs pozitif saptanan 21 sağlıklı term (≥ 37 GH) yenidoğan çalışma grubunu oluşturdu. Doğum sonrası 12. saatte hemoglobinin (Hb), hematokrit (Hct), retikülosit, serum total (TSB) ve indirekt bilirubin düzeylerine bakıldı. Bhutani bilirubin nomogramı⁽⁴⁾ kullanılarak 12. saat TSB düzeyi düşük (< 4 mg), orta-düşük (≥ 4 mg, < 5 mg/dL), orta-yüksek (≥ 5 mg/dL, < 7 mg/dL) ve yüksek (≥ 7 mg/dL) risk bölgesi olarak sınıflandırıldı. Vakaların cinsiyeti, doğum kilosu, gestasyonel yaşı, doğum şekli, beslenme şekli, fazla tartı kaybı varlığı, anne yaşı, paritesi, annenin kronik hastalık durumu kaydedildi.

On ikinci saatteki bilirubin düzeyleri ve risk bölgesine göre serum bilirubin düzeyleri, dört ile 24 saat arasında değişen aralıklarla izlendi.

Fototerapi (FT) kararı için bilirubin yükselme hızı (TSB $> 0,5$ mg/dL/sa yükselmesi) ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin 35 hafta ve üzerindeki gestasyon haftasındaki yenidoğanlar için önerdiği fototerapi eğrileri kullanıldı⁽⁵⁾. TSB'yi bu sınırları geçen vakalar anlamlı hiperbilirubinemi olarak kabul edildi ve yoğun fototerapi başlandı. Fototerapi tedavisi alan vakalara TSB'yi 4-8 saat içinde 0.5 mg/dL/st azalma göstermemesi durumunda, IVIG tedavisi (0.5 g/kg tek doz) verildi.

BULGULAR

ABO uygunluğu % 11.8 (57/482) sıklığındaydı. ABO uygunluğu olan 57 yenidoğanın 21'inde (% 36.8) kordon kanında direkt Coombs pozitif saptandı. Direkt Coombs pozitif olguların 14'ü (% 66.7) kızdı, 12'si (% 57.1) primipar anneden, 17'si (% 80.9) normal spontan doğum ile doğmuştu. Gestasyon haftaları ortalama 39 ± 1.4 hafta (37-42 hafta); doğum kilosu ortalama 3176 ± 435 g (2500-4500 g, medi-

yan 3150 g) idi (Tablo 1). Doğum sonrası 12. saatte saptanan total serum bilirubin (TSB) düzeyi ortalama 6.3 ± 2.5 mg/dL (1.7-11.7 mg/dL) saptandı.

Tablo 1. Direkt Coombs pozitif vakaların sosyodemografik özellikleri.

Direkt Coombs (+) (n:21)	n	%	Ortalama \pm SD
Kız	14	(66.7)	
Primipar anne	12	(57.1)	
NSD	17	(80.9)	
Gestasyon yaşı (hafta)			39 ± 1.4
Doğum tartısı (g)			3176 ± 435

Doğum sonrası 12. saatte TSB % 19.1'inde (n:4) 40. persentilin altında, % 23.8'inde (n:5) 40-75. persentil arasında, % 23.8'inde (n:5) 75-95. persentil arasında, % 33.3'ünde (n:7) 95. persentilin üzerindeydi. İzlemede yüksek riskte olanların tümü (n:7, % 100), orta-yüksek riskte olanların birinde (% 20) olmak üzere toplam sekiz hastanın (% 38.1) ilk 12-48 saat arasında fototerapi tedavisi gereksinimi oldu (Tablo 2).

Tablo 2. Direkt Coombs pozitif vakaların bilirubin risk bölgelerine göre dağılımı ve fototerapi gereksinimleri.

Bilirubin persentili	n	%	Fototerapi tedavisi (n)
$< 40.p$	4	(19.1)	0
40-75.p	5	(23.8)	0
75-95.p	5	(23.8)	1
$> 95.p$	7	(33.3)	7

Ortalama gestasyon haftası fototerapi alanlarda (n:8) 39 ± 1.5 hafta, fototerapi almayanlarda (n:13) 39 ± 1.3 hafta; fototerapi alanlarda patolojik tartı kaybı % 37.5, fototerapi gereksinimi olmayanlarda % 38.5 saptandı. Fototerapi alan ve almayanlar arasında gestasyon yaşı, patolojik tartı kaybı, hipernatremi açısından fark yoktu. Vakalarımızda saptanan ortalama Hb (16.9 ± 1.8 g/dL; dağılım:14.2-19.7 g/dL) ve Hct düzeyleri de (% 50.5 ± 6.4 , dağılım: % 40.6-58) idi. Fototerapi alan ve almayan grupta Hb ve Hct değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.72, p:0.37).

Fototerapi alanların beşine IVIG (direkt Coombs pozitif olanların % 23.8'ine) tedavisi de uygulandı.

TARTIŞMA

ABO uygunluğu (Anne O grubu, bebek A ya da B kan grubu) tüm gebeliklerin % 15-20'sinde mevcuttur⁽¹⁾. Çalışmamızda bu oranı % 11.8 bulduk. ABO uygunluğunda hemolitik hastalık klinik olarak Rh

uygunsuzluğundan daha hafif olabilmesine rağmen, ağır hemoliz de görülebilir ⁽⁶⁾. O grubu annenin A veya B kan grubu olan bebeklerinde kordon kanında direkt Coombs testi % 32 oranında pozitif bulunmuş, ancak direkt Coombs pozitif olan bu bebeklerin yalnızca 1/5'inde (% 20) orta derecede hiperbilirubinemi olduğu bildirilmiştir ⁽⁷⁾. Direkt Coombs pozitif ABO uygunsuzluğunda orta derecede hiperbilirubinemi diğer yenidoğanlara göre iki kat fazla, kan değişimi riski 5-10 kat fazladır ^(8,9). Çalışmamızda ABO uygunsuzluğu olan vakaların % 36.8'inde (21/57) kordon kanında direkt Coombs testini pozitif saptadık. Direkt Coombs pozitif olan vakaların yalnız % 38.1'inde (8/21) tedavi gerektiren hiperbilirubinemi görüldü.

Fototerapi alan vakaların tümünde 12. saat TSB'i bilirubin nomogramında 75. persentilden, % 87.5'i 95. persentilden yüksekti. Bu nedenle 12. saat TSB'i olarak 5 mg/dL'nin altında hemolitik hastalık gelişme riskinin düşük olduğunu, 7 mg/dL üzerinde olması ve ABO uygunsuzluğuna bağlı anlamlı hiperbilirubinemi ve ciddi hemolitik hastalık riskinin yüksek olduğu düşünülebilir. Ayrıca, TSB izleminde TSB'nin saatte 0.2 mg/dL'den fazla artması hemoliz bulgusu olarak değerlendirilmelidir ⁽¹⁰⁾.

IVIG tedavisinin retikuloendotelyal hücrelerde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi ve buna bağlı olarak bilirubin oluşumunu azalttığı düşünülmektedir ⁽³⁾. Rh ve ABO uygunsuzluğunda kan değişimi gereksinimini azalttığı yönünde literatür bilgisinin yanında ^(2,11-13), ABO hemolitik hastalıkta IVIG ve çift yüzey mavi ışık fototerapi arasında fark saptanmadığı da bildirilmiştir ⁽¹⁴⁾. IVIG alan ve almayan grubumuzda kan değişimi gereksinimi olan vakamız olmadı. Bu çalışma ile kliniğimizde direkt Coombs pozitif ABO uygunsuzluğu saptanan yenidoğanlara IVIG uygulaması % 23.8'e indirilmesi sağlanmıştır.

Rh uygunsuzluğunun aksine anti-A veya anti-B önemli derecede anemi yapmaksızın hiperbilirubinemiye neden olurlar. ABO hemolitik aneminin daha hafif seyretmesinin nedenleri A veya B kan grubundaki bebeklerde antijenin tüm dokularda olması nedeniyle, maternal antikoları seyreltmesi ve nötrale edilmesi; maternal antikoların fetal dolaşıma girmeden plasental A ve B antijenleriyle nötrale edilmesi ve A veya B antikolarının relatif zayıf anti-kor olması şeklinde açıklanmaktadır ⁽¹⁵⁾. Vakalarımız-

da saptanan ortalama Hb (16.9±1.8 g/dL; dağılım: 14.2-19.7 g/dL) ve Hct düzeyleri de (% 50.5- 64, dağılım: % 40.6- 58) direkt Coombs pozitif ABO uygunsuzluğunda anemi gelişmeden hiperbilirubinemi geliştiğini göstermektedir.

SONUÇ

ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda kordon kanında Direkt Coombs bakılması ve pozitif saptananlarda 12. saatte total bilirubin ölçülmesinin ciddi ABO hemolitik hastalığının erken tanısında değerli olabileceği düşünülmüştür. Bilirubin risk eğrisinde düşük ve düşük orta riskte olanlarda anlamlı hiperbilirubinemi gelişme riskinin ve tedavi gereksiniminin düşük olduğu düşünülebilir. Bu yaklaşım gereksiz erken profilaktik IVIG kullanımını da azaltacaktır. Bilirubin persentili yüksek riskte olanlarda erken IVIG tedavisinin gerekliliği için vaka sayısının fazla olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Sarici SÜ, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant ABO hemolytic disease in selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109(4):e-53.
2. Cooke RWI, Gottstein R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F6-F10.
3. Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Iran J Med Sci* 2000; 2:129-33.
4. 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; 103:6-14.
5. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114(1):297-316.
6. Chen JY, Ling UP. Prediction of the development of neonatal hyperbilirubinemia in ABO incompatibility (abs). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994; 53(1):13-18.
7. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B (abs). *J Pediatr* 1994; 125(1):87-91.
8. Roberts IAG. The changing face of haemolytic disease of the newborn. *Early Hum Dev* 2008; 84:515-23.
9. Heier HE, Fugelseth D, Lindemann R, Qvigstad E. Maternal blood group 0 as a risk factor of neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment (abs). *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116(1):34-6.
10. Kaplan M, Hammerman C. Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? *Clin Perinatol* 2004; 31(3):555-75.
11. Sato K, Hara T, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune hemolytic jaundice due to blood group incompatibility (abs). *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(2):163-6.
12. 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 Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2004; 16:163-6.
13. Alpay F, Sarici SÜ, Okutan V, Erdem G, Özcan O, Gökçay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999; 88:216-9.
14. Nasseri F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn (abs). *Saudi Med J* 2006; 27(12):1827-30.
15. Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:504-7.