

ABO Hemolitik Hastalığı Olan Yenidoğan Bebeklerde İntravenöz İmmunglobulin G (IVIG) Kullanımının Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

THE ABO Hemolytic Disease of Newborn and Effect of Intravenous Immunglobulin G (IVIG)

Beril Yaşa¹ , Sait İlker Uslu¹ , Şeyma Memur¹ , Dilek Yavuzcan Öztürk¹ , Onur Bağcı¹ , Halime Sema Can Bükür¹ , Meliha Aksoy¹ , Müge Payaslı² , Cansu Muluk² , Nilay Gündoğdu² , Merih Çetinkaya¹ 

¹İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hasatalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: B.Y. 0000-0001-7871-3121; S.İ.U. 0000-0002-4219-0928; Ş.M. 0000-0001-6099-7496; D.Y.Ö. 0000-0001-5270-4294; O.B. 0000-0001-9308-9806; H.S.C.B. 0000-0003-2276-432X; M.A. 0000-0002-8044-4992; M.P. 0000-0003-2116-8497; C.M. 0000-0003-0762-4193; N.G. 0000-0002-2173-5896; M.Ç. 0000-0002-7344-8637

Atf/Citation: Yasa B, Uslu SI, Memur S, Yavuzcan Ozturk D, Bagci O, Can Buker HS, Aksoy M, Payasli M, Muluk C, Gundogdu N, Cetinkaya M. ABO hemolitik hastalığı olan yenidoğan bebeklerde intravenöz immunglobulin G (IVIG) kullanımının klinik sonuçlar üzerine etkisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2022;22(3):172-177. <https://doi.org/10.26650/jchild.2022.1130184>

Öz

Amaç: ABO hemolitik hastalık yenidoğan döneminde en sık görülen allo-immün hemolitik hastalıktır. Hemolitik hastalıklara bağlı gelişen sarılık varlığında geleneksel tedavi yöntemleri fototerapi ve kan değişimi olmakla birlikte hemolizin önlenmesi için intravenöz immunglobulin G (IVIG) tedavisi de kullanılmaktadır. Bu çalışma ile ABO hemolitik hastalığı olan yenidoğan bebeklerde IVIG kullanımının klinik sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gebelik yaşı 37 hafta ve üzerinde, direkt coombs testi pozitif olan, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi tedavisi başlanan 192 bebek çalışmaya dahil edildi. Enzim eksikliği (G6PD), polisitemi, visceral kanama, sefal hematoma, patolojik tartı kaybı, metabolik hastalık ve sepsis şüphesi olan bebekler çalışmaya alınmadı. Bebekler sadece fototerapi alan ve fototerapi tedavisine ek IVIG tedavisi alan bebekler olarak iki grupta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Bebeklerin ortalama gebelik yaşları ve doğum tartıları benzerdi. IVIG uygulanan bebeklerde fototerapi ve hastanede yatış süreleri anlamlı olarak uzun, doğumdaki hemoglobin ve hematokrit değerlerine göre taburculuk değerlerinde gözlenen düşme (Δ Hemoglobin ve Δ Hematokrit) IVIG uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hemoliz bulguları devam ettiği için tekrar doz IVIG tedavisi alan bebeklerde ise en yüksek bilirubin düzeyleri ve toplam fototerapi süresi açısından tek doz IVIG tedavisi alan gruba göre anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma: Bu çalışma ile yenidoğanların ABO hemolitik hastalığında fototerapi tedavisine ek olarak IVIG kullanımının hemolizi önlemediği, fototerapi ve hastanede yatış süresini kısaltmadığı gösterilmiş, tekrarlanan dozlarda IVIG uygulamasının klinik etki olarak tek doz IVIG uygulamasından üstün olmadığı saptanmıştır. ABO hemolitik hastalığa bağlı gelişen indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde halen ilk tercih etkin uygulanan fototerapi olmalıdır. ABO hemolitik hastalıkta IVIG kullanımını önermek için geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ABO hemolitik hastalık, IVIG, yenidoğan

ABSTRACT

Objective: The ABO hemolytic disease is the most common alloimmune hemolytic disease in the neonatal period. The conventional treatment strategies for indirect hyperbilirubinemia caused by hemolysis are phototherapy and exchange transfusion. IVIG can also be used to prevent hemolysis. This study aimed to evaluate the efficacy of IVIG use in infants with ABO hemolytic disease.

Materials and Method: Infants with gestational age >37 weeks, with a positive direct Coombs test, and having phototherapy for indirect hyperbilirubinemia were included in the study (n=192). Enzyme deficiency (G6PD), polycythemia, visceral hemorrhage, pathological weight loss and septicemia were the exclusion criteria. The newborn infants were reviewed retrospectively in two groups as the only phototherapy group and the phototherapy and IVIG group.

Results: The mean gestational age and birth weight of the infants were similar between groups. The hospital stay and phototherapy duration were significantly longer and hemoglobin decrease from birth to discharge was significantly higher in the phototherapy and IVIG group. There was no difference found between the infants who received one dose or recurrent doses of IVIG in terms of highest bilirubin level and total phototherapy duration.

Conclusion: This study showed that IVIG use in ABO hemolytic disease of newborns in addition to phototherapy neither prevents hemolysis nor decreases phototherapy duration and hospital stay. Recurrent doses of IVIG treatment have no clinical benefit over single dose IVIG treatment. The first choice of treatment should be an effective phototherapy in indirect hyperbilirubinemia due to ABO hemolytic disease. Further larger prospective studies are needed to assess the IVIG use in ABO hemolytic disease.

Keywords: ABO hemolytic disease, IVIG, newborn

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Beril Yaşa E-mail: berilyasa@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.06.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 05.07.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 05.07.2022 • **Kabul/Accepted:** 02.08.2022 • **Published Online/Online Yayın:** 28.12.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Kan grubu uygunsuzluğuna bağlı gelişen hemolitik sarılık yenidoğan döneminde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen önemli sorunlardan birisidir. Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı (YHH) önceden duyarlanmış Rh negatif anneden doğan Rh pozitif bebeklerde ya da anne kan grubu O iken bebeğin kan grubunun A ya da B olduğu durumlarda gelişebilir (1). ABO hemolitik hastalığı yenidoğan döneminde en sık görülen alloimmün hemolitik hastalıktır. ABO uygunsuzluğu anne-bebek çiftinin yaklaşık %25'inde, ABO hemolitik hastalık ise bebeklerin %1'inden azında görülmektedir (2). YHH'da antikor kaplı eritrositlerin retiküloendotelial sistemde yıkılması sonucu bebeklerde ciddi hiperbilirubinemi ve anemi gelişebilmektedir (1,3).

ABO hemolitik hastalığa bağlı gelişen sarılıkta geleneksel tedavi yöntemleri fototerapi ve kan değişimidir. Fototerapi indirekt bilirubini suda çözünen izomerine çevirir (4). Kan değişiminin yüksek riskleri olan invaziv bir girişim olması nedeniyle intravenöz immunglobulin G (IVIG) gibi alternatif tedaviler yıllardır kullanılmaktadır (5). IVIG, retiküloendotelial sistemdeki Fc reseptörlerine bağlanarak antikor kaplı eritrositlerin yıkılmasını önler (1). IVIG tedavisinin hemolizi ve dolayısıyla kan değişimi ihtiyacını azalttığı, fototerapi ve hastanede yatış süresini azalttığı bildirilmektedir (1,6). Ancak güncel Cochrane derlemesinde ABO hemolitik hastalıkta IVIG kullanımını önerecek yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmektedir (7). Bununla birlikte, bir kan ürünü olması sebebiyle IVIG kullanımının yenidoğan bebeklerde nekrotizan enterokolit gibi ciddi morbiditelere yol açabileceği de gösterilmiştir (8,9). Türk Neonatoloji Derneği tarafından hazırlanan "Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi"nde direkt coombs pozitif olan ABO veya Rh uygunsuzluğunda, subgrup uyumsuzluklarında, intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde IVIG kullanılabileceği belirtilmiştir. Fototerapi tedavisine rağmen serum bilirubin düzeyinin yükseldiği durumlarda, kan değişimi sınırına yakın (2-3 mg/dL) hiperbilirubinemi varlığında, kan değişimi sınırında bilirubin düzeyi saptandığında en kısa zamanda 0.5-1 g/kg IVIG verilmesi ve gerekirse 12 saat sonra tekrarlanması önerilmektedir (10).

Bu çalışmada ABO hemolitik hastalık varlığında fototerapi tedavisine ek olarak uygulanan IVIG tedavisinin yenidoğan bebeklerin klinik sonuçları üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nde Haziran 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında doğan, ABO uygunsuzluğu ve direkt coombs pozitifliği nedeniyle fototerapi amacıyla yatırılan bebeklerin klinik ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya gebelik yaşı 37 hafta ve üzerinde, direkt coombs testi pozitif olan, Bhutani eğrilerine (5) göre fototerapi sınırının üzerinde indirekt hiperbilirubinemisi olan ve fototerapi tedavisi başlanan bebekler dahil edildi. Bebekte sarılığa yol açabilecek enzim eksikliği, polisitemi, viseral kanama, sefal hematoma,

patolojik tartı kaybı, metabolik hastalık şüphesi ve sepsis şüphesi varlığı dışlama kriterleri olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun bebekler sadece fototerapi tedavisi alan ve fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi uygulanan grup olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Bebeklerin demografik verileri (gebelik yaşı, doğum tartısı, cinsiyet, doğum şekli), doğumda ve taburculuktaki hemoglobin ve hematokrit değerleri, ölçülen en yüksek bilirubin düzeyi, toplam fototerapi süresi, kan değişimi ihtiyacı, hastanede yatış süresi, taburculuk sonrası yeniden yatış ve eritrosit transfüzyonu ihtiyacı kaydedildi. Fototerapi ihtiyacını belirlerken bebeklerin gebelik yaşı ve postnatal yaşına göre bilirubin düzeylerini değerlendiren Bhutani eğrileri kullanıldı (5). Fototerapi tedavisi LED (light-emitting diodes) fototerapi cihazları ile uygulandı. İlk 24 saatte gelişen sarılık, periferik yaymada hemoliz bulguları olması, retikülosit sayımı >%5 ve saatlik bilirubin artış hızı >0,2 mg/dL olması, fototerapi tedavisine rağmen artan ya da düşmeyen hiperbilirubinemi varlığı ağır hemoliz bulguları olarak kabul edildi (10-12). Ağır hemoliz bulgusu olan bebeklere IVIG tedavisi 1 g/kg/doz, 4 saatlik infüzyon tedavisi olarak uygulandı. Çalışma için Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı (2022.06.213).

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 24.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri; Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama± standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. Bağımsız gruplar arası nümerik değişkenlerin istatistiksel analizi Student t testi veya Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenlerin analizi Fisher's exact test ile yapıldı. p<0,05 değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 192 bebeğe ait veriler hastane dosyalarından retrospektif olarak incelendi. ABO hemolitik hastalığına bağlı olarak gelişen sarılık nedeniyle sadece fototerapi alan (n=121) ve fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi alan (n=71) bebekler iki ayrı grup olarak değerlendirildi. Bebeklerin tümüne yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışlarından sonra LED fototerapi uygulandı. Tüm annelerin kan grubu O iken, bebeklerin 149 (%77,6)'unun kan grubu A, 43 (%22,4)'ünün kan grubu ise B idi. Sadece fototerapi tedavisi alan ve fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi uygulanan gruplarda ortalama gebelik yaşı sırasıyla 38,4±1,7; 38,6±1,6 hafta ve ortalama doğum ağırlıkları sırasıyla 3208±500; 3153±403 gram bulundu. Her iki grup için gebelik yaşları, doğum ağırlıkları ve yatış anındaki postnatal yaşları benzerdi (p>0,05).

Fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi alan grupta hemoliz bulgularının daha ağır olduğu gözlemlendi. Bu gruptaki bebeklerin doğumdan hemen sonra ve taburculuk öncesinde ölçülen hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). Hemoglobin ve hematokrit

değerlerindeki düşme (Δ Hemogloblin ve Δ Hematokrit) IVIG tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Retikülosit ve ölçülen en yüksek bilirubin düzeyleri de sadece fototerapi alan gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Hastanede yatış süresi ve toplam fototerapi süresi de fototerapi ve IVIG grubunda anlamlı olarak daha uzun saptandı ancak gruplar arasında hiperbilirubinemi nedeniyle tekrar hastane yatışı gereksinimi benzerdi. Sadece fototerapi uygulanan grupta hiçbir hastaya kan değişimi ve eritrosit transfüzyonu uygulanmazken, fototerapi ve IVIG alan grupta hastaların 5 (%7)'ine kan değişimi uygulanmış ve 10 (%14) bebeğin eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olmuştu. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi uygulanan bebeklerin 14 (%19,7)'üne birden fazla doz IVIG tedavisi verilmiştir. Tek doz ve birden fazla doz IVIG alan bebekler karşılaştırıldığında toplam fototerapi süresi benzer ve sırasıyla 49,2 \pm 22 saat; 56,9 \pm 20 saat bulunmuştur ($p<0,05$). Tek doz ve birden fazla doz IVIG tedavisi alan bebeklerin gebelik yaşları, doğum tartıları, doğumdaki hemogloblin ve hematokrit değerleri, ölçülen en yüksek bilirubin düzeyleri, yatış anındaki postnatal yaş, toplam uygulanan fototerapi süresi benzer bulunmuştur. Farklı dozlarda IVIG tedavisi alan bebeklerin verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin hiçbirinde anafilaksi, hipersensitivite reaksiyonu, tromboz, pulmoner emboli, aseptik menenjit gibi IVIG ilişkili yan etkilere rastlanmamıştır.

Tablo 1: Demografik ve klinik özellikler

	Fototerapi grubu (n=121)	Fototerapi ve IVIG grubu (n=71)	p
Gebelik yaşı (hafta) (ortalama \pm standart sapma)	38,4 \pm 1,7	38,6 \pm 1,57	0,17
Doğum tartısı (gram) (ortalama \pm standart sapma)	3208 \pm 500	3153 \pm 403	0,2
Cinsiyet (K/E) (n)	58/63	41/30	
Doğum Hemogloblin (g/dL) (ortalama \pm standart sapma)	16,5 \pm 1,99	15,1 \pm 2,52	<0,001*
Taburculuk Hemogloblin (g/dL) (ortalama \pm standart sapma)	14,8 \pm 2,06	12,7 \pm 2,25	<0,001*
Δ Hemogloblin (g/dL)* (ortalama \pm standart sapma)	1,83 \pm 2,05	2,45 \pm 1,77	0,017*
Doğum Hematokrit (%) (ortalama \pm standart sapma)	48,3 \pm 5,48	44,2 \pm 7,66	<0,001*
Taburculuk Hematokrit (%) (ortalama \pm standart sapma)	43,2 \pm 5,98	39,9 \pm 6,6	<0,001*
Δ Hematokrit (%) [†]	5,02 \pm 4,19	7,08 \pm 4,8	0,001*
Retikülosit (%) (ortalama \pm standart sapma)	5,4 \pm 1,74	7,2 \pm 2,4	<0,001*
En yüksek bilirubin düzeyi (mg/dL) (ortalama \pm standart sapma)	12,3 \pm 3,18	12,7 \pm 4,73	0,003*
Yatış zamanı, Postnatal yaş (saat) (ortalama \pm standart sapma)	17,8 \pm 3,9	18,3 \pm 4,2	>0,05
Toplam fototerapi süresi (saat) (ortalama \pm standart sapma)	37,5 \pm 18	51,1 \pm 21	<0,001*
Kan değişimi, n (%)	0	5 (7)	<0,05†
Eritrosit transfüzyonu, n (%)	0	10 (14)	<0,05†
Hastanede yatış süresi (gün) (ortalama \pm standart sapma)	5,16 \pm 2,8	6,04 \pm 2,57	0,01*
Tekrar yatış, n (%)	3 (2,5)	4(5,6)	>0,05

*Mann Whitney U, $p<0,05$, †Fischer's exact test, $p<0,05$, * Δ Hemogloblin= Doğum Hemogloblin – Taburculuk Hemogloblin, * Δ Hematokrit= Doğum Hematokrit – Taburculuk Hematokrit

Tablo 2: Fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi alan bebeklerin verileri

ortalama \pm standart sapma	Tek doz IVIG alan (n=57)	İki doz IVIG alan (n=14)	p
Gebelik yaşı (hafta)	38,6 \pm 1,5	38,7 \pm 1,89	0,46
Doğum tartısı (gram)	3187 \pm 389	3016 \pm 451	0,07
Doğum Hemogloblin (g/dL)	15,3 \pm 2,5	14,5 \pm 2,5	0,16
Taburculuk Hemogloblin (g/dL)	37,4 \pm 6,3	34,8 \pm 7,6	0,09
En yüksek bilirubin düzeyi (mg/dL)	11,2 \pm 4,6	13,1 \pm 4,9	0,10
Yatış zamanı, saat	18,4 \pm 3,6	17,9 \pm 3,8	0,08
Toplam fototerapi süresi (saat)	49,2 \pm 22	56,9 \pm 20	0,11

TARTIŞMA

Bu çalışma ile ABO hemolitik hastalığına bağlı olarak hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde fototerapi tedavisine ek olarak uygulanan IVIG tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. IVIG tedavisinin daha ağır hemoliz gelişen, retikülosit sayısı yüksek ve saatlik bilirubin artış hızı yüksek olan bebeklere uygulanması çalışmanın kısıtlılığı olmakla birlikte IVIG uygulanan bebeklerde fototerapi ve hastanede yatış sürelerinde azalma gözlenmemiş, doğumdaki hemoglobinin ve hematokrit değerlerine göre taburculuk değerlerinde gözlenen düşme (Δ Hemoglobin ve Δ Hematokrit) IVIG uygulanmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Hemoliz bulguları devam ettiği için tekrar doz IVIG tedavisi alan bebeklerde ise en yüksek bilirubin düzeyleri ve toplam fototerapi süresi açısından tek doz IVIG tedavisi alan gruba göre anlamlı fark saptanmamıştır.

ABO hemolitik hastalığı yenidoğan döneminde fototerapi gerektiren indirekt hiperbilirubineminin önemli nedenlerinden biridir. ABO uygunsuzluğunda anedeki anti-A ya da anti-B antikorlar plasentadan geçerek fetal eritrosit yüzeyindeki A/B antijenlerine bağlanır. Antikor kaplı eritrositler retiküloendotelial sistemde yıkılır. Eritrositlerin yıkımı ile birlikte açığa çıkan hem katabolizması sonucu bilirubin yükselir, bu durum kliniğe yenidoğan sarılığı olarak yansır (2,13). Direkt coombs testi pozitif olan bebeklerde yenidoğan döneminde sarılık gelişme riski direkt coombs testi negatif olan bebeklerden 4 kat daha fazladır (1). ABO uygunsuzluğu varlığında bebeklerin hiperbilirubinemi gelişimi açısından erken taranması ve yakın izlemi çok önemlidir. Bhutani eğrilerinde bilirubin düzeyinin postnatal yaşa göre 95. persentil üzerinde ölçüldüğü durumlarda Bhutani fototerapi nomogramına bakılmalı ve bebek için fototerapi sınırı belirlenmelidir. Profilaktik fototerapi uygulamasının klinik bir faydası gösterilemediği için fototerapi tedavisi profilaktik kullanımdan ziyade kuratıcı tedavi olarak kullanılmaktadır (14).

IVIG, retiküloendotelial sistemdeki Fc reseptörlerini bloke ederek antikor bağlı eritrositlerin yıkılmasını engeller (1). IVIG tedavisinin Rh hemolitik hastalıkta hemolizi, serum bilirubin düzeylerini ve kan değişimine gidişi azalttığı bildirilmekle birlikte ABO hemolitik hastalıkta IVIG kullanımını değerlendiren az sayıda çalışma vardır (1,15,16). Bir çalışmada direkt coombs teti pozitif ABO hemolitik hastalığı olan 112 term bebek sadece fototerapi alan ve fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi alan iki ayrı gruba ayrılmış, IVIG tedavisinin kan değişimine gidişi azalttığı bildirilmiştir (17). Bir başka çalışmada ABO hemolitik hastalığı olan 39 bebek incelenmiş ve fototerapi tedavisine ek olarak uygulanan IVIG tedavisinin kan değişimi, eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve hastanede yatış süresine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (18). Beken ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada da ABO hemolitik hastalığında uygulanan IVIG tedavisinin hemolizi önlemekte etkili olmadığı belirtilmiştir (1). Yakın tarihte yayınlanan bir Cochrane derlemesinde ABO hemolitik hastalıkta IVIG kullanımını önerecek yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir (7). Tüm bu bilgiler ışığında ABO hemolitik hastalıkta IVIG kullanımının yeri hala tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da yakın zamanlı literatürle benzer şekilde fototerapi tedavisine

ek olarak uygulanan IVIG tedavisinin hemoliz şiddetinde, fototerapi ve hastanede yatış sürelerinde azalma sağlamadığı saptanmıştır. Çalışmamızda IVIG tedavisinin ağır hemoliz bulguları olan bebeklere uygulanmış olması nedeniyle IVIG alan grupta saptanan daha uzun fototerapi süresinin devam eden hemoliz ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

ABO hemolitik hastalıkta tekrarlayan dozlarda IVIG uygulamasını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Tanyer ve ark. çoklu doz IVIG tedavisi alan yenidoğanların kan değişimi ihtiyacının azaldığını bildirmiştir (19). Bunun aksine iki doz IVIG tedavisi alan bebeklerin fototerapi sürelerinin tek doz IVIG tedavisi alan bebeklere göre anlamlı olarak uzun olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (1). Bir başka çalışmada da çoklu IVIG dozlarının kan değişimi ve eritrosit transfüzyon gerekliliğini önlemediği, hastane yatış süresini de kısaltmadığı gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tek doz ve iki doz IVIG alan bebekler karşılaştırıldığında ölçülen en yüksek bilirubin düzeyleri, fototerapi süresi ve hastanede yatış süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kan değişimi ciddi hiperbilirubinemi ve akut bilirubin ensefalopatisi varlığında uygulanan etkin bir tedavidir (20). Kan değişimi ile yüksek bilirubin kandan uzaklaştırılırken, çok sayıda antikorla kaplanmış yıkılması potansiyel eritrosit de uzaklaştırılmış olur. Bununla birlikte kan değişimi kardiyak ve solunumsal sorunlar, kateter ilişkili komplikasyonlar, infeksiyon, hipotermi, hipoglisemi, tromboz, elektrolit bozuklukları, asidoz ve nekrotizan enterokolit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (21). Pan ve arkadaşları IVIG uygulamasının kan değişimini önlemede bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir (2). Türk Neonatoloji Derneği öncülüğünde tüm Türkiye’de gerçekleştirilen yakın tarihli bir çalışmada IVIG uygulanan grupta kan değişimi ihtiyacının daha yüksek, uygulanan fototerapi süresinin de daha uzun olduğu bildirilmiştir (3). Bir başka çalışmada da sadece fototerapi uygulanan gruptaki bebeklere kan değişimi uygulanmazken fototerapi tedavisine ek olarak IVIG tedavisi alan gruptaki bebeklerin %4,2’sine kan değişimi uygulandığı bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda IVIG tedavisi alan gruptaki bebeklerin %7’sinde kan değişimi ihtiyacı olmuştur. IVIG uygulanmayan bebeklerde kan değişimi ihtiyacı olmazken IVIG alan grupta kan değişimi gerçekleştirilmiş olması IVIG tedavisinin daha şiddetli hemolizi olan bebeklere uygulanması ile ilişkilendirilmiştir.

ABO hemolitik hastalıkta karşılaşılabilecek bir diğer önemli sorun da anemidir. Eritrosit transfüzyon ihtiyacı farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Beken ve ark değerlendirdikleri 117 bebekten sadece 1’inde transfüzyon ihtiyacı geliştiğini, bu bebekte ciddi hemoliz olduğunu ve bebeğin iki doz IVIG aldığını bildirmiştir (1). Pan ve ark. ise fototerapi tedavisine ek olarak IVIG alan ve almayan grupta eritrosit transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı fark olmadığını belirtmiş, 114 bebeğin 12 (%10,5)’sinin anemi nedeniyle transfüze edildiğini bildirmiştir (2). Bir başka çalışmada IVIG tedavisi alan ve almayan bebeklerde transfüzyon oranları sırasıyla %18 ve %3,7 olarak bildirilmiştir ($p<0,05$) (4). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde fototerapi tedavisine ek olarak IVIG alan grupta transfüzyon oranları daha yüksek (%14) saptanmıştır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlığı retrospektif yürütülen bir çalışma olması ve IVIG tedavisinin hemoliz bulguları daha şiddetli olan bebekler seçilerek uygulanmış olmasıdır. Ağır hemoliz varlığı IVIG'in neonatal sonuçlar üzerine olumlu etkisini maskeleyiş olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile yenidoğanların ABO hemolitik hastalığında fototerapi tedavisine ek olarak IVIG kullanımının hemolizi önlemediği, fototerapi ve hastanede yatış süresini kısaltmadığı gösterilmiş, tekrarlanan dozlarda IVIG uygulamasının klinik etki olarak tek doz IVIG uygulamasından üstün olmadığı saptanmıştır. ABO hemolitik hastalığa bağlı gelişen indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde halen ilk tercih etkin uygulanan fototerapi olmalıdır. IVIG tedavisinin ABO hemolitik hastalıkta kullanımını önermek için geniş sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı (2022.06.213).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- B.Y., M.Ç., S.İ.Y.; Veri Toplama- B.Y., S.İ.Y., N.G., C.M., M.P.; Veri Analizi/Yorumlama- B.Y., Ş.M., D.Y.Ö., M.Ç.; Yazı Taslağı- B.Y., M.Ç., S.İ.Y., D.Y.Ö., O.B., Ş.M., H.S.C.B., M.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- B.Y., M.Ç., S.İ.Y., D.Y.Ö., O.B., Ş.M., H.S.C.B., M.A., M.P., C.M., N.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the ethics committee of Başakşehir Çam ve Sakura Hospital (2022.06.213).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- B.Y., M.Ç., S.İ.Y.; Data Acquisition- B.Y., S.İ.Y., N.G., C.M., M.P.; Data Analysis/Interpretation- B.Y., Ş.M., D.Y.Ö., M.Ç.; Drafting Manuscript- B.Y., M.Ç., S.İ.Y., D.Y.Ö., O.B., Ş.M., H.S.C.B., M.A.; Critical Revision of Manuscript- M.Ç.; Final Approval and Accountability- B.Y., M.Ç., S.İ.Y., D.Y.Ö., O.B., Ş.M., H.S.C.B., M.A., M.P., C.M., N.G.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERANSLAR

1. 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 J Hematol Blood Transfus* 2014;30(1):12-5. doi: 10.1007/s12288-012-0186-3.

- Pan J, Zhan C, Yuan T, Chen X, Ni Y, Shen Y, et al. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of ABO hemolytic disease of the newborn during the early neonatal period at a tertiary academic hospital: a retrospective study. *J Perinatol* 2021;41:1397-402. doi: 10.1038/s41372-021-00963-5.
- Okulu E, Erdeve O, Kilic I, Olukman O, Calkavur S, Buyukkale G, et al. Intravenous immunoglobulin use in hemolytic disease due to ABO incompatibility to prevent exchange transfusion. *Turkish Neonatal Society IVIG Study Group. Front Pediatr* 10:864609. doi: 10.3389/fped.2022.864609.
- Al-lawama M, Badran E, Elrimawi A, Mustafa AB, Alkhatib H. Intravenous immunoglobulins as adjunct treatment to phototherapy in isoimmune hemolytic disease of the newborn: A retrospective case-control study. *J Clin Med Res* 2019;11(11):760-3. doi: 10.14740/jocmr4003.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on H. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. doi: 10.1542/peds.114.1.297.
- Alpay F, Sarıcı SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gökçay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999;88(2):216-9. doi: 10.1080/08035259950170420.
- Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD003313. doi: 10.1002/14651858.CD003313.pub2.
- Lieberman L, Spradbrow J, Keir A, Dunn M, Lin Y, Callum J. Use of intravenous immunoglobulin in neonates at a tertiary academic hospital: a retrospective 11-year study. *Transfusion* 2016;56:2704-11. doi: 10.1111/trf.13721.
- Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM, Irujo-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics* 2010;125:139-44. doi: 10.1542/peds.2009-0676.
- Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. *Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi*. 2014. Available at <https://www.neonatology.org.tr>
- Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008;28:389-97. doi: 10.1038/jp.2008.20.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health(UK). *Neonatal Jaundice*. London: RCOG Press; 2010 May.
- Matteocci A, De Rosa A, Buffone E, Pierelli L. Retrospective analysis of HDFN due to ABO incompatibility in a single institution over 6 years. *Transfus Med* 2019;29:197-201. doi: 10.1111/tme.12512.
- Yaseen H, Khalaf M, Rashid N, Darwich M. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive coombs test? *J Perinatol* 2005;25:590-594. doi: 10.1038/sj.jp.7211356.
- Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-F10. doi: 10.1136/fn.88.1.f6.
- Girish G, Chawla D, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn-a randomised controlled trial. *Indian Pediatr* 2008;45:653-9.

17. 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;16:163-6. doi: 10.1080/14767050400009873.
18. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdeve OH, Uras N, Oguz SS et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *Int J Hematol* 2011;93:700-3. doi: 10.1007/s12185-011-0853-4.
19. Tanyer G, Sıklar Z, Dallar Y, Yıldırım Y, Tiras U. Multiple döşe IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. *J Trop Pediatr* 2001;47(1):50-3. doi: 10.1093/tropej/47.1.50.
20. Hakan N, Zenciroglu A, Aydın M, Okumus N, Dursun A, Dilli D. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1537-41. doi: 10.3109/14767058.2014.960832.
21. 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;120:27-32. doi: 10.1542/peds.2006-2910.