

¹ Zehra KARATAŞ

² Ahmet KARATAŞ

³ Mehmet Arif AKŞİT

³ Neslihan TEKİN

¹ Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya

² Beyhekim Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Konya

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Submitted/Başvuru tarihi:
08 12 2010
Accepted/Kabul tarihi:
17 01 2011
Registration/Kayıt no:
10 12 178

Corresponding Address
/Yazışma Adresi:

Dr. Zehra KARATAŞ
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, 42080, Konya, TÜRKİYE
Tel: 0 332 223 6863
Fax: 0 332 223 6181
e-mail:
zehrakaratas1975@hotmail.com

© 2011 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Yenidoğanlarda Direkt Antiglobülin Test Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation Of Direct Antiglobulin Test Positivity In Neonates

ÖZET

Amaç: Yenidoğan bebeklerde, direkt antiglobulin test (DAT) pozitif saptananlarda klinik ve laboratuvar bulgularını, uygulanan tedavi ve prognozlarını değerlendirmek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Haziran 2004-Kasım 2006 yılları arasında takip edilen bebeklerden direkt coombs testi pozitif saptanan 97 vakanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Gruplar karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Direkt intiglobulin test pozitiflik prevalansı %4.1 olarak bulundu. Olguların 26'sı prematüre idi. DAT 75 hastada başlangıçta pozitif idi. Prematürelerin %34.6'sında, matür bebeklerin ise %14'ünde DAT pozitifliği sonradan saptandı. 41 hastada hemoliz saptandı. 62 hastada kan grubu uyumsuzluğu (ABO:44, Rh:12, ABO ve Rh: 6) vardı. 67 hasta fototerapi, 52 hasta intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi aldı. 15 hastaya exchange transfüzyon yapıldı. İzlem sırasında hastalardan altısında neonatal kolestaz gelişti, 10'u öldü.

Sonuç: Yenidoğanlarda DAT pozitifliğinin en sık sebebi kan grup uyumsuzluğudur ve IVIG tedavisi özellikle ABO hemolitik hastalığı olanlarda exchange ihtiyacını azaltmaktadır. Prematürite ve eşlik eden sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve/veya enfeksiyonlar immün hemolitik anemi dışında DAT'nin pozitif saptanmasında rol almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Direkt coombs test, yenidoğan, prematüre.

ABSTRACT

Aim: The objective of the present study is to determine clinical, laboratory findings, treatment and prognosis in newborns with positive direct antiglobulin test (DAT).

Methods: Ninety-seven patients with positive direct coomb's test from 2362 newborns who were hospitalized in Neonatology Unit of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine between June 2004-November 2006 were reviewed retrospectively. Chi-square test was used for statistical analysis.

Results: The prevalence of DAT was 4.1%. Twenty-six patients were premature. In 75 patients DAT was positive initially. The initial DATs were negative in 34.6% of prematures and 14% of term newborns. But later, the DATs of all these babies were positive, when they were being followed up in hospital. Hemolysis was determined in 41 patients. There were blood group incompatibilities (ABO:44, Rh:12, ABO and Rh:6) in 62 patients. 67 patients were underwent phototherapy and 52 patients were treated with intravenous immunoglobulin (IVIG). Exchange transfusion was performed in 15 patients. Eventually; neonatal cholestasis developed in six patients and ten patients died.

Conclusion: The most common etiologic factor in the newborns with positive DAT is blood group incompatibility. IVIG therapy reduces the need for exchange especially in the early diagnosis of ABO hemolytic disease. Prematurity and accompanying systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and/or infections may be the causes of positive DAT without immune hemolytic anemia.

Key Words: Direct coomb's test, newborn, premature.

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde direkt coombs test (anti-human globulin, direkt antiglobulin test (DAT) pozitifliğine en sık neden olan faktör anne ile bebek arasındaki kan grubu uyumsuzluğudur. DAT eritrosit yüzeyine bağlanmış IgG ve C3'ü saptamak için kullanılır. Otoimmün hemolitik anemiler, ilaca bağlı hemoliz, gecikmiş ya da akut transfüzyon reaksiyonları pozitif DAT ile karakterizedir (1-3). Bu çalışma DAT pozitif saptanan yenidoğanların klinik,

laboratuvar bulgularını, uygulanan tedavi ve prognozlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalında Haziran 2004-Kasım 2006 yılları arasında takip edilen 2362 bebeğin kayıtları tarandı. DAT pozitifliği saptanan 97 vakanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, anne ve bebek kan grupları, yatış süreleri, eşlik eden hastalıklar, uygulanan tedavi ve prognozları yönünden değerlendirildi.

Direkt antiglobulin test'in prensibi; globulinlerle kaplı eritrositlerin, antihuman globulin antikoru tarafından aglütinasyonunun uyarılmasına dayanır. Çalışmamızda DAT tüp aglütinasyon yöntemi, Anti-human globulin (AHG) kiti ile çalışıldı ve hiçbir olguda subgrup tayini yapılmadı. Başvuru anında çalışılan DAT hastanemizde doğanlarda kordon kanından, dışarıdan gelenlerde ise venöz kandan çalışıldı.

Hemoliz; hızlı total bilirubin artışı (>0.5 mg/dl/sa), anemi (hematokrit <45), retikülositoz (>5) ve periferik yaymada sferositoz bulguları varsa kabul edildi. Hastalar DAT'ın ilk başvuruda veya sonradan pozitif olmasına ve hemoliz olup olmamasına göre gruplara ayrıldı. Hastaların hemoglobinin, retikülosit, en yüksek bilirubin ve kan gazı karboksihemoglobinin (COHb) değerleri kaydedildi. Hemolitik anemi yapan kalıtsal hastalık tespit edilenler çalışmaya alınmadı.

Hiperbilirubinemi saptanan hastalara fototerapi ve exchange transfüzyon kararı için Amerikan Pediatri Akademisi'nin eğrileri kullanıldı (4). İdrar kültüründe 10×5 koloni bakteri üremesi idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak kabul edildi. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) Amerikan Koleji Göğüs Hekimleri/Yoğun Bakım Klinikleri Birliği Konferansı Cemiyeti tarafından 1992 yılında belirlenen kriterlere göre konuldu (5). Yenidoğan hemolitik hastalığı veya SIRS kliniği olanlara 0.4 gr/kg'dan intravenöz immünglobülin (IVIG) verildi.

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS 13 paket program kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için veriler ortalama \pm SD, normal dağılmayan değişkenler için veriler median, minimum ve maksimum olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Direkt antiglobulin test pozitiflik prevalansı %4.1 (97/2362) olarak bulundu. DAT pozitifliğinin

saptandığı yaş 2.7 ± 4.1 gün (0-21) arasında değişmekteydi. 46 hastada DAT kordon kanında çalışıldı. Olguların 54'ü kız, 43'ü erkek idi ve 45'i normal spontan vajinal yol (biri travmatik doğum) ile 52'si sezaryen ile doğmuştu. Bebeklerin ortalama vücut ağırlığı 2855 ± 770 gr, gebelik haftası 36.9 ± 3 idi ve 26'sı prematüre idi. Vakaların 7'si çoğul gebelikti. Bebeklerin antenatal özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Hemoliz tanımlanan 41 olgunun 26'sında kan grup uyumsuzluğu vardı. Kan grubu uygunsuzluğu olan 62 vakanın (ABO:44, Rh:12, ABO ve Rh: 6) hemoliz ve uygulanan tedavi açısından dağılımı Tablo 2'de sunuldu. ABO uygunsuzluğu olanların 37'sinde AO, 7'sinde BO kan grubu uygunsuzluğu vardı. Rh uygunsuzluğu olanların dördü ilk gebelikti. Sadece Rh uygunsuzluğu olan 12 hastanın yedisinde (%58.3), sadece ABO uygunsuzluğu olan 44 hastanın 18'inde (%40.9) yenidoğan hemolitik hastalığı vardı.

Tablo 1. Bebeklerin antenatal özellikleri.

	n		n
Erken membran rüptürü	5	Placenta previa	6
Oligohidramnios	2	Preeklampsi	6
İdrar yolu enfeksiyonu	4	Eklampsi	2
Üst solunum yolları enfeksiyonu	2	Guatr	3
Gestasyonel Diabetes Mellitus	6	Gestasyonel trombositopeni	2
Tip 1 Diabetes Mellitus	1	AFAS	1
İICV taşıyıcılığı	1	Pansitopeni	1
Non-sirotik portal hipertansiyona bağlı çok sayıda transfüzyon			1

Yenidoğan hemolitik hastalığı olan 26 hastanın 13'üne (Rh:4, ABO:8, Rh+ABO:1) exchange transfüzyon yapıldı. Yenidoğan hemolitik hastalığı olanların %88.5'ine, hemoliz olmayanların %66.7'sine fototerapi uygulandı.

Bebeklerin total bilirubin düzeyleri ortalama 16.1 ± 16.9 mg/dl, COHb yüzdesi ortalama % 9.4 ± 9.6 olarak saptandı. 59 hastada anemi saptandı, 67 (%69.1) hastaya fototerapi uygulandı. Exchange transfüzyonu ikisine sepsis, 13'üne hemolitik hastalık nedeniyle toplam 15 (%15.5) hastaya (beş hastaya iki kez, bir hastaya üç kez) yapıldı. Exchange transfüzyonu yapılan 15 hastanın 13'ü (%86.7) hastanemiz dışından gelmekteydi ve total bilirubin düzeyleri 23.4 ± 8.3 mg/dl idi. Sadece IVIG tedavisi ABO hemolitik hastalığı olan 18 hastanın 10'una (%55.6), Rh hemolitik hastalığı olan yedi hastanın üçüne (%42.8), exchange transfüzyonu ise ABO hemolitik hastalığı olanların %44.4'ünde, Rh

Tablo 2. Kan grubu uygunsuzlu u olan vakaların hemoliz ve uygulanan tedavi açısından da ılımları.

Toplam vaka (n:62)	Hemoliz (+) (n:26, %41.9)		Hemoliz (-) (n:36, %58.1)	
	Başlangıç (n:22)	Sonra (n:4)	Başlangıç (n:34)	Sonra (n:2)
ABO n: 44	15	3	25	1
Rh n: 12	6	1	4	1
ABO ve Rh n: 6	1	-	5	-
Fototerapi n: 47	20	3	22	2
IVIG tedavisi n:35	14	2	17	2
SIRS/enfeksiyon n:28	14	3	10	1

Tablo 3. Yenido an hemolitik hastalı ı olanlara uygulanan tedavi yakla ımları.

Toplam vaka (n:26)	ABO (n:18)	Rh (n:7)	ABO+Rh (n:1)
Exchange transfüzyonu	3 (%16.6)	-	-
IVIG tedavisi	10 (%55.6)	3 (%42.8)	-
Exchange transfüzyonu+IVIG tedavisi	5 (%27.8)	4 (%57.2)	1 (%100)

hemolitik hastalığı olanların ise %57.2'sinde uygulandı (Tablo 3). Kan grubu uygunsuzluğu olanların 35'ine, kan grubu uygunsuzluğu olmayanların 17'sine (13'ü prematüre) (toplam 52 hasta) IVIG tedavisi verildi. Hemoliz tanımlananların %63.4'üne (26/41) IVIG tedavisi uygulandı. Tüm hastaların yatış süresi 16±23 gün (1-132) idi. Altı hastada (%6.1) neonatal kolestaz tablosu gelişti. Ölen 10 hastanın dokuzunda (%90) kan grubu uyumsuzluğu yoktu ve beşi prematüre idi.

Kan grubu uygunsuzluğuna, DAT pozitif saptanma zamanına, hemoliz ve prematürite durumuna göre bebeklerin dağılımı Tablo 4'de sunuldu. Hemoliz olanların %68.3'ünde (28/41), hemoliz olmayanların %83.9'unda (47/56) DAT ilk örnekte pozitif (p<0.001). Prematürelerin %34.6'sında, matür bebeklerin ise %14'ünde olmak üzere 22 hastada DAT pozitifliği sonradan saptandı. Kan grubu uygunsuzluğu olmayan 35 hastanın 16'sında (%45.7) DAT pozitifliği sonradan saptanmıştı.

Bebeklerin 52'sinde (%53.6) SIRS ve/veya enfeksiyon saptandı. Bunlar SIRS (n:31), İYE (n:18), neonatal pnömoni (n:13), boğaz kültüründe üreme (n:5), omfolit (n:4), nekrotizan enterekolit (n:4), konjunktivit (n:3), mekonyum peritoniti (n:1), yara yeri enfeksiyonu (n:1), ventrikülit (n:1) ve herpes simplex virüs enfeksiyonu (n:1) idi. Exchange yapılmayanların 35'ine (%42.7) hastaya kan ve/veya kan ürünleri verildi. Kan grubu uygunsuzluğu olan 62 hastanın 24'ünde (%45.2), kan grubu uygunsuzluğu olmayan 35 hastanın 24'ünde (%68.6) SIRS/enfeksiyon saptandı (p:0.006). Kan grubu

Tablo 4. Hastaların kan grubu uygunsuzlu una, direkt antiglobulin test pozitifli inin saptanma zamanına, hemoliz ve prematürite durumuna göre da ılımları.

	Kan grubu uygunsuzluğu (+) (n:62)		Kan grubu uygunsuzluğu (-) (n:35)	
	Hemoliz (+) (n:26, %41.9)	Hemoliz (-) (n:36, %58.1)	Hemoliz (+) (n:15, %42.6)	Hemoliz (-) (n:20, %57.4)
Prematüre (n:26)	2	7	10	7
Başlangıç (n:75)	22	34	6	13
Matür/prematüre	(20/2)	(29/5)	(5/1)	(11/2)
Sonra (n:22)	4	2	9	7
Matür/prematüre	(4/0)	(0/2)	(2/7)	(2/5)

uygunsuzluğu olmayan ve daha önceden IVIG kullanan 17 (%48.6) hastanın 10'unda (%58.8) sonradan DAT pozitif saptandı. Üç hastada non immün hidrops fetalis, iki hastada Down sendromu, birer hastada geçici lösemi ve galaktozemi birlikteliği vardı. Üç hastada DAT pozitifliği yapabilecek hiçbir neden bulunamadı.

TARTIŞMA

Direkt antiglobulin test çeşitli nedenlerle eritrosit antijenlerine karşı oluşmuş antikorları saptamak için kullanılır. Yenidoğanlarda DAT pozitiflik prevalansı %1-9 oranında bildirilmiştir (6-9). Biz çalışmamızda DAT pozitiflik prevalansını %4.1 saptadık. Hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda kan grubu uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık insidansı ise %4-50'dir (10, 11). DAT'inin hemolitik hastalıkta pozitif prediktif değeri %23-59, sensitivitesi ise %86'dır (6, 8, 10). ABO uygunsuzluğunda hemolitik hastalık klinik olarak Rh uygunsuzluğundan daha hafif olabilmesine rağmen, ağır hemoliz de görülebilir (11). ABO uyumsuzluğu, gebeliklerin %15-21'inde görülmesine rağmen, yenidoğanlarda ABO hemolitik hastalığı %10 bildirilmektedir (12-14). Rh uygunsuzluğu olanlarda ABO uygunsuzluğu olanlara göre daha fazla hemoliz bildirilmektedir (7, 15). ABO uygunsuzluğunda %11.3-32 (12, 13, 16), Rh uygunsuzluğunda %3.3-8.7 DAT pozitifliği bulunmuştur (7, 8). Çalışmamızda hemoliz %42.3 idi ve DAT pozitif olan vakaların %45.4'ünde sadece ABO uygunsuzluğu, %12.4'ünde sadece Rh uygunsuzluğu vardı. Sadece Rh uygunsuzluğu olan 12 hastanın 7'sinde (%58.3) ve sadece ABO uygunsuzluğu olan 44 hastanın 18'inde (%40.9) hemoliz saptandı.

Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi gereksinimini belirlemede DAT pozitifliğinin önemli bir faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (7, 17, 18). DAT pozitif ABO uygunsuzluğunda orta derecede hiperbilirubinemi diğer yenidoğanlara göre iki kat fazla, kan değişimi riski 5-10 kat fazladır (19, 20). ABO uyumsuzluğu olan

DAT pozitif olan bu bebeklerin %20-38.1'inde tedavi gerektiren hiperbilirubinemi görülmüştür (14, 16). ABO uygunsuzluğu olanların %26-36'sında fototerapi, %2.17-5.4'ünde exchange transfüzyon yapıldığı bildirilmiştir. (7, 12, 21). Çalışmamızda ise yenidoğan hemolitik hastalığı olanların %88.5'ine fototerapi, %50'sine exchange transfüzyon uygulandı. Çalışmamızda exchange yapılan hastaların %86.7'nin hastanemiz dışından gelmiş olması ülkemizde indirekt hiperbilirubinemi takibinin halen yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Intravenöz immünglobulin tedavisinin retikuloendoteyal hücrelerde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi ve buna bağlı olarak bilirubin oluşumunu azalttığı düşünülmektedir (22). IVIG tedavisinin ABO ve Rh uygunsuzluğunda kan değişimi gereksinimini azalttığı yönünde literatür bilgisinin yanında (23, 24), ABO hemolitik hastalıkta IVIG ve çift yüzey mavi ışık fototerapi arasında fark saptanmadığı ve Rh hemolitik hastalığı olanlarda ABO hemolitik hastalığı olanlara nazaran exchange transfüzyon ihtiyacını önemli derecede azalttığı bildirilmektedir (25). Çalışmamızda ise exchange transfüzyon gereksinimi ve sadece IVIG tedavi kullanım sıklığı benzerdi. Bu benzerlikte ABO hemolitik hastalığı olanların exchange sınırında hastanemiz dışından gelmesi nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Direkt antiglobulin test pozitifliği yenidoğan hemolitik hastalıkları, otoimmün hemolitik anemiler, yüksek doz gamaglobülin tedavisi, hipergamaglobülinemi, annedeki alloantikörlerin varlığında ve transfüzyon reaksiyonlarında saptanmaktadır (1, 2). Ayrıca birçok antibiyotik ve ilaç testin yanlış pozitif sonuç vermesine yol açabilmektedir (3, 26, 27). İndirekt hiperbilirubinemiye tetikleyen önemli faktörlerden birisi de sepsis ve İYE'dir (28, 29). Çalışmamızda 52 vakada çeşitli enfeksiyonlar saptanmış ve antibiyotik tedavisi almıştır. Kan grubu uygunsuzluğu olanların %45.2'sinde, kan grubu uygunsuzluğu olmayanların %68.6'sında SIRS ve/veya enfeksiyon saptanması enfeksiyonların DAT pozitifliğinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Exchange yapılmayanların 35'ine (%42.7) hastaya kan ve/veya kan ürünleri verildi. Çalışmamızda 22 olguda (prematürelere %34.6'sında, matür bebeklerin ise %14'ünde) DAT pozitifliği sonradan saptandı. Bu bulgular prematürite ve yoğun bakım sorunlarının DAT'inin sonradan pozitif olmasında etkili olduğunu ve immün hemolitik anemi dışında da DAT'nin pozitif olabileceğini göstermektedir.

ABO ve Rh kan uygunsuzluğu ile açıklanamayan DAT pozitifliğinde diğer minör uyumsuzlukların

neden olabileceği ve antikor taramasının yararlı olacağı bildirilmektedir (29, 30). Ancak bizim çalışmamızda subgrup analizi ve diğer antikorlar çalışılmamıştır.

Yenidoğanlarda DAT pozitifliğinin en sık sebebi kan grup uygunsuzluğudur ve IVIG tedavisi özellikle erken tanı alan ABO hemolitik hastalığında exchange transfüzyon gereksinimini azaltmaktadır. Prematürite ve eşlik eden SIRS ve/veya enfeksiyonlar immün hemolitik anemi dışında DAT'nin pozitif saptanmasında rol almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Strobel E, Wullenweber J, Peters J: Detection and side effects of isoantibodies in intravenously administered immunoglobulin preparations. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1995;22:31-35.
2. Packman CH: Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22:17-31.
3. Ozdemir OM, Ergin H, Ince T: A newborn with positive antiglobulin test whose mother took methyl dopa in pregnancy. *Turk J Pediatr.* 2008;50:592-594.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874.
6. Dinesh D: Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:504-507.
7. Cianciarullo MA, Ceccon ME, Vaz FA: Prevalence of immunohematologic tests at birth and the incidence of hemolytic disease in the newborn. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49:45-53.
8. Herschel M, Karrison T, Wen M: Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol.* 2002;22:341-347.
9. Baptista-González H, Hernández-Martínez JA, Galindo-Delgado P: Usefulness of direct antiglobulin test in neonatal screening. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009;66:500-507.
10. Kiruba R, Ong R, Han P: Direct enzyme linked antiglobulin tests (ELAT) for detecting in-vivo sensitized erythrocytes: evaluation of screening for ABO incompatibility of newborn. *Pathology.* 1988;20:147-151.
11. Chen JY, Ling UP: Prediction of the development of neonatal hyperbilirubinemia in ABO incompatibility (abs). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1994;53:13-18.
12. Bel Comos J, Ribera Crusafont A, Natal Pujol A: Value of the Coombs test in ABO incompatibility. *An Esp Pediatr.* 1991;35:248-250.

13. Cid Vidal J, Elies Fibla E: Immunohematologic study of ABO hemolytic disease. *An Esp Pediatr.* 53:249-252,2000.
14. Narter F, Ergüven M: Direkt Coombs Pozitif ABO Uygunuzluğunda Doğum Sonrası On İkinci Saatte Bilirubin Persentilinin Profilaktik İntravenöz İmmünglobülin Kullanımında Belirleyici Rolü. *Çocuk Dergisi.* 9:22-24,2009.
15. Procianoy RS, Giacomini CB, Farina DM: Early diagnosis of ABO haemolytic disease of the newborn. *Eur J Pediatr.* 1987;146:390-393.
16. 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;125:87-91.
17. Madan A, Huntsinger K, Burgos A: Readmission for newborn jaundice: the value of the Coombs' test in predicting the need for phototherapy. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43:63-68.
18. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C: Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child.* 2006;91:31-34.
19. Roberts IAG: The changing face of haemolytic disease of the newborn. *Early Hum Dev.* 2008;84:515-323.
20. Heier HE, Fugelseth D, Lindemann R: Maternal blood group 0 as a risk factor of neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment (abs). *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996;116:34-36.
21. Shanwell A, Sallander S, Bremme K: Clinical evaluation of a solid-phase test for red cell antibody screening of pregnant women. *Transfusion.* 1999;39:26-31.
22. Pishva N, Madani A, Homayoon K: Prophylactic intravenous immu-noglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Iran J Med Sci.* 2000;2:129-133.
23. Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM: Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:163-166.
24. Girish G, Chawla D, Agarwal R: Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn--a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2008;45:653-659.
25. Nasser F, Mamouri GA, Babaei H: Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J.* 2006;27:1827-1830.
26. Arndt PA, Garratty G: The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 2005;42:137-144.
27. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL: One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia--a new paradigm. *Transfusion.* 2007;47:697-702.
28. Bilgen H, Ozek E, Unver T: Urinary Tract Infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr.* 2006;48:51-55.
29. Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A: Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr.* 2009;5:42-45.
30. Vucinovic M, Jadric H, Karelavic D: Haemolytic disease of the newborn--from a mother with anti-Kell, anti-E and anti-Vel anti-erythrocyte alloantibodies. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2004;208:197-202.