



THE SPECTRUM OF ABO HAEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN IN NEONATES BORN TO GROUP O MOTHERS

O GRUBU ANNELERDEN DOĞAN YENİDOĞANLARDA FETÜS VE YENİDOĞANIN ABO HEMOLİTİK HASTALIĞI SPEKTRUMU

ALINTI: doi: 10.1111/vox.13327.

YAZARLAR: Manvi Talwar, Ashish Jain , Ratti Ram Sharma , Praveen Kumar , Subhas Chandra Saha , Lakhvinder Singh

ÖZETLEYEN: Dr. Zeliha Güzelküçük

GİRİŞ

Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (FYHH), transplasental olarak iletilen maternal IgG antikorlarının fetal eritrositlere (RBC'ler) bağlanmasından kaynaklanır, bu da hemolize veya eritropoezin baskılanmasına yol açarak fetal ve/veya neonatal anemi ile sonuçlanmaktadır. Yenidoğandaki şiddet, yenidoğan RBC'lerinde karşılık gelen antijenlerin ekspresyonuna, antijen olgunluğuna, immün antikor titresine ve aviditeye bağlı olarak değişken olabilir. ABO FYHH sık görülen bir olaydır ve genellikle fetüsten çok yenidoğanın sorunudur; ancak hastalığın şiddetini tahmin etmek zordur. Gebeliklerin yaklaşık %15-25'inde ABO uygunsuzluğu olabilirken, sadece %10'unda FYHH gelişir. ABO FYHH, nispeten daha az tanınan bir antidedir, çünkü yüksek titreli anti-A ve anti-B için rutin antenatal tarama zayıf tekrarlanabilirlik nedeniyle önerilmez. Ek olarak, nadiren yenidoğanda exchange transfüzyonunu gerektirecek kadar şiddetlidir. Bu nedenle, erken tanı ve yeterli izleme açısından bakımı optimize etmek için ABO FYHH hakkında farkındalığın artırılmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle, bu çalışmada, alloimmunize olmamış O grubu annelerden doğan grup A ve grup B yenidoğanlarda ABO FYHH'nin ciddiyetinin ve riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın prospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak dizayn edildiği bildirilmektedir. Şubat 2020 ile Mayıs 2021 arasında O kan grubu annelerden doğan toplam 260 yenidoğan çalışmaya alınmış ve RBC antikor taraması, kolon aglütinasyon tekniği (KAT) (LISS Coombs AHG jel kartı, Bio-Rad) kullanılarak üç hücreli bir panel (Diacell, Bio-Rad, Morat, İsviçre) ile anne numunesi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Aynı hastanemizde doğan yenidoğanlar için kordon örneği (0,5–1 ml EDTA) toplanmıştır ve sevk ile gelen yenidoğanlardan test için numune (0,5–1 ml EDTA) alınmıştır. Kan grubu O olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakılmıştır. KAT (Bio-Rad) kullanılarak bir yenidoğan direkt antiglobulin testi (DAT) yapılmıştır. Ayrıca, DAT-pozitif numuneler için, anti-A veya -B'nin IgG alt sınıfı, DAT IgG1/IgG3 tarama kartları (Bio-Rad) kullanılarak belirlenmiştir; ABO antikorunun tipini belirlemek için 56°C'de ısıyla elüsyon testi yapılmıştır. Yenidoğan total serum bilirubini (TSB) izlenerek, fototerapi ve/veya exchange transfüzyon kararı klinisyen tarafından Amerikan Pediatri Birliği (AAP) tablolarına göre alınmıştır. TSB'de ilerleyici bir artış olan yenidoğanlarda, hemolizin değerlendirilmesi için bir retikülosit sayısı (yüzde olarak), hematokrit (yüzde olarak) (makalede packed cell volume / PCV olarak ifade edilmektedir) ve bir periferik yayma da yapılmıştır. Ebeveynlere, yenidoğanlarda fark edilen yetersiz beslenme, uyuşukluk, genel görünüm ve cildin sararması gibi anemi ve hiperbilirubineminin yaygın olarak görülen belirti ve semptomları sorulmuştur. Maternal numune ayrıca tüp tekniği ile anti-A veya anti-B titreleri (IgM ve IgG) için test edilmiştir. Çalışma dizaynı bu şekilde özetlenmiştir.

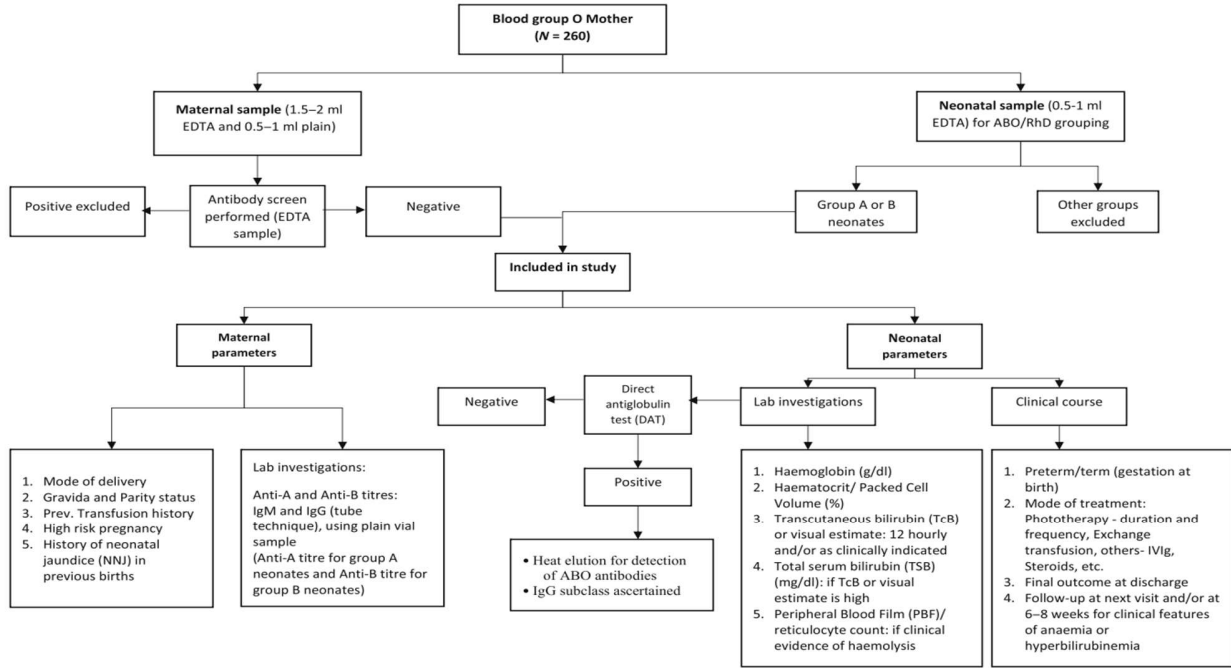


FIGURE 1 Study design and testing protocol. ABS, antibody screen; DAT, direct antiglobulin test; ET, exchange transfusion; Hb, haemoglobin; PCV, packed cell volume; PT, phototherapy.

SONUÇLAR

O grubu anneden (n: 260) hiçbiri pozitif antikor profiline sahip değildi.

Yenidoğan ABO kan grupları O; 84 (%32,3), A; 77 (%29,6) ve B; 99 (%38,1) olarak belirlendi.

Anne ve yenidoğanlar arasındaki genel ABO uyumsuzluğu sıklığı %67.69 (176/260).

Kan grubu O olan 84 yenidoğan dışlandı ve geri kalan 176 yenidoğan (kan grubu A ve B) son olarak çalışmaya dahil edildi.

Bu yenidoğanlar (n = 176) tekil gebeliklerin sonucuydu.

176 yenidoğanın 77'si (%43,8) A grubu, 99'u (%56,2) B grubuydu.

Gebelik haftası açısından 3 (%1,7) <28 hafta, 11 (%6,2) 28-31 hafta, 48 (%27,3) 32-36 hafta ve 114 (%64,8) ≥37 hafta olarak sınıflandırıldı.

176 anneden 76'sının (%43,2) ilk doğumuydu, 11'inde (%6,2) kan transfüzyonu öyküsü vardı.

Maternal anti-A/anti-B titreleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

176 yenidoğan arasında 15'inde (%8,5) pozitif DAT vardı, bunların 6'sında (%40,0) 1+, 5'inde (%33,3) 2+ ve 4'ünde (%26,7) 3+ aglütinasyon reaksiyonu saptandı.

IgG alt sınıf dağılımının sonuçları Tablo 2'de ve diğer yenidoğan parametreleri Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Klinik hemoliz kanıtı olan 14 yenidoğanda (%7,95) retikülosit sayımı yapılmıştır. Bunlardan 3'ünde (%21,43) DAT pozitif. Seri retikülosit sayımı yapılmadı. Klinisyenin tavsiyesine göre, 28 (%15,9) yenidoğan G6PD eksikliği açısından tarandı ve tümü normal değerlere sahipti. Bunlardan 7'si (%25) DAT pozitif.

Benzer şekilde klinik endikasyona göre 8'i (%47,06) DAT pozitif olan 17 (%9,65) yenidoğanda periferik yayma yapıldı.

Genel olarak, yenidoğanların %26,7'si (47/176) fototerapi aldı, sadece 1'i (%0,6) Exchange transfüzyona ihtiyaç duydu ve 172'si (%97,7, %95 GA: 93,9–99,3) hayatta kaldı. Hiçbiri yeniden başvuruya gerek duymadı.

TARTIŞMA

ABO uyumsuzluğu artık gelişmiş dünyada FYHH'nin en yaygın nedenidir. Son zamanlarda erken yenidoğan taburculuğu uygulaması nedeniyle yenidoğan morbiditesinin yaygın bir nedenidir ve hiperbilirubinemiye yol açan ABO uyumsuzluğu, yenidoğanın yeniden yatışının en yaygın nedenlerinden biridir. Tipik olarak, plasentayı geçebilen ve A veya B antijenine sahip fetal RBC'lere karşı etki edebilen IgG anti-A/anti-B'ye sahip kan grubu O annelerde gözlenir. Bu çalışmada anne ve yenidoğanlar arasındaki genel ABO uyumsuzluğu sıklığı %67,69 (176/260) olup, bu daha önceki çalışmalarda bildirilenlerden daha yüksektir. Bu, çeşitli çalışmalarda nüfus grupları arasındaki etnik ve ırksal farklılıklara bağlanabilir.

IgG anti-A'nın ABO FYHH'ye neden olması, batı toplumu çalışmalarının çoğunda anti-B'den daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada IgG anti-B'nin ABO FYHH'ye neden olmada daha yaygın olması, fototerapi gerektiren daha fazla sayıda B grubu yenidoğanın (30/99; %30,3) A grubu yenidoğanlardan (17/77; %22,1) daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmektedir. Bunun nedeni muhtemelen çalışmada B grubu yenidoğan sayısının (99/176) A grubundan (77/176) daha fazla olması olabilir ki bu çalışma grubunun popülasyon özellikleri ile uyumlu olduğu belirtilmektedir.

Maksimum total serum bilirubin değerleri erken doğmuş yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre daha düşük saptanmıştır. Muhtemelen erken doğmuş yenidoğanların RBC'lerinde daha az A veya B antijenik bölge olması nedeniyledir. Ayrıca, artan gebelik yaşıyla birlikte, transplasental antikor transferi daha önemli hale gelir ve bu da daha fazla sayıda yenidoğanda ve daha yüksek yenidoğan sarılığı insidansında DAT-pozitif sonuçlara yol açar. Ayrıca DAT-pozitif ve DAT-negatif yenidoğan grupları arasında maksimum TSB ve fototerapi gereksinimi açısından anlamlı bir fark olduğu ortaya koyulmuştur. Bu nedenle, pozitif DAT'lı yenidoğanlarda TSB'nin düzenli olarak izlenmesi, klinik olarak anlamlı hiperbilirubineminin zamanında saptanmasında etkili olabilir.

Yenidoğanlarda fototerapi gereksinimini öngörmek için bir cut-off maternal IgG titresi oluşturmaya yönelik kritik bir titre belirlemek için, maternal IgG titresi için ROC eğrisinin altındaki alan (AUROC) hesaplanmıştır. Maternal IgG titresinin ≥ 64 eşik noktasında, %72,3'lük bir duyarlılık ve %72'lik bir özgüllük ile fototerapi gerekliliği öngörülmüştür. Maternal IgG titresi ≥ 64 olduğunda fototerapi gerekliliği için göreceli risk (%95 GA) 2,98'dir. Maternal IgG titresi ve neonatal DAT'ın birleşik duyarlılığı, fototerapi ihtiyacını öngörmeye %78.7 olarak bulunmuştur. Bu nedenle, yenidoğan DAT testinin maternal IgG titresi ile birlikte kullanılması, fototerapi gerektirme riski taşıyan yenidoğanların belirlenmesi için daha iyi bir yaklaşım olacaktır.

Sonuç olarak, O grubu annelerden doğan yenidoğanlarda ABO uyumsuzluğu sıklığı %67,69 idi (176/260), bu da önemli sayıda yenidoğanın ABO-FYHH geliştirme riski altında olduğunu yansıtmaktadır. Anti-A/anti-B'nin 64 veya daha yüksek olan maternal IgG titresi, maternal IgG titresinin (anti-A ve anti-B) performansını ve yenidoğanlarda fototerapi gereksinimini tahmin etmede maternal IgG titresi ve neonatal direkt antiglobulin testinin (DAT) birleşik performansı ve bunu neonatal DAT ile birleştirmek, ileri tedavi gerektiren hiperbilirubinemi gelişme riski altındaki yenidoğanların belirlenmesinde önemli bir rol oynar.

TABLE 1 Maternal IgM and IgG anti-A and anti-B titres

	Maternal IgM titre ^a		p-Value	Maternal IgG titre ^a		p-Value
	Anti-A (n = 77)	Anti-B (n = 99)		Anti-A (n = 77)	Anti-B (n = 99)	
Mean (\pm SD)	46.29 (54.32)	49.76 (57.18)	0.958	43.14 (69.67)	63.23 (67.29)	<0.001 ^b
Median (IQR)	32 (16–64)	32 (16–64)		16 (8–64)	32 (32–64)	
Range	2–256	2–256		2–512	4–512	

Abbreviations: IQR, inter-quartile range; SD, standard deviation.

^aAnti-A IgG titre in mothers who gave birth to neonates with blood group A, while anti-B IgG titre in mothers who gave birth to neonates with blood group B.

^bStatistically significant.

TABLE 2 Distribution of subclass of IgG antibody at various dilutions for DAT-positive samples (n = 15)

Antibodies (dilution)	Negative	1+	2+
IgG1 (1:1)	12 (80%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
IgG1 (1:100)	15 (100%)	0	0
IgG3 (1:1)	14 (93.3%)	1 (6.7%)	0
IgG1 (1:100)	15 (100%)	0	0
Control	15 (100%)	0	0
IgG (1:10)	10 (66.7%)	3 (20%)	2 (13.3%)

TABLE 3 Neonatal investigations and outcomes

	N	Mean (\pm SD)	Median (IQR)	Range
Haemoglobin (g/dl)	176	18.09 (\pm 3.51)	18 (16.38–20)	9.9–38
PCV (%)	176	54.14 (\pm 10.17)	55 (49.53–60.25)	13–78
TSB (mg/dl) on day 2	86	9.15 (\pm 3.97)	8.7 (5.9–12.17)	2.4–19.6
Maximal TSB (mg/dl)	71	12.38 (\pm 3.98)	12.7 (9.4–14.9)	5.7–22.9
Age at maximum TSB (days)	71	3.56 (\pm 1.65)	3 (2.5–4)	2–10
Lowest PCV (%)	71	49.79 (\pm 10.11)	52 (46–55)	12.3–72
Age at lowest PCV (days)	71	49.79 (\pm 10.11)	52 (46–55)	12.3–72
Duration of phototherapy (h) in neonates	47	34.17 (\pm 25.67)	24 (12–48)	12–120
Age at discharge	172	7.70 (\pm 12.32)	4 (3–7)	1–120

Abbreviations: IQR, inter-quartile range; PCV, packed cell volume; SD, standard deviation; TSB, total serum bilirubin.

TABLE 4 Neonatal profile and outcomes according to blood group A and B

Parameter	Neonatal ABO blood group (n = 176)		p-Value
	A (n = 77)	B (n = 99)	
Birth weight (kg)	2.60 ± 0.64	2.38 ± 0.76	0.068 ^a
<1	1 (1.3%)	6 (6.1%)	0.227 ^b
1-1.5	4 (5.2%)	8 (8.1%)	
1.5-2.5	25 (32.5%)	37 (37.4%)	
≥2.5	47 (61.0%)	48 (48.5%)	
Baby gender			
Male	46 (59.7%)	68 (68.7%)	0.218 ^c
Female	31 (40.3%)	31 (31.3%)	
Fetal maturity			
Term	52 (67.5%)	60 (60.6%)	0.343 ^c
Pre-term	25 (32.5%)	39 (39.4%)	
DAT positive (n = 15)	8 (10.4%)	7 (7.1%)	0.434 ^c
Strength of positive DAT			
1+	3 (37.5%)	3 (42.9%)	0.293 ^b
2+	4 (50.0%)	1 (14.3%)	
3+	1 (12.5%)	3 (42.9%)	
Elution of antibody*** (in DAT-positive neonates)			
Negative	4 (50.0%)	2 (28.6%)	0.024 ^{b,d}
Anti-A	4 (50.0%)	-	
Anti-B	-	5 (71.4%)	
Anti-IgG (1:10)			
Negative	5 (62.5%)	5 (71.4%)	0.135 ^b
1+	3 (37.5%)	0 (0.0%)	
2+	0 (0.0%)	2 (28.6%)	
Lowest PCV (%)	48.54 ± 10.43	50.76 ± 9.88	0.312 ^a
Maximum TSB (mg/dl)	12.65 ± 4.06	12.16 ± 3.96	0.612 ^a
Received phototherapy (n = 47)	17 (22.1%)	30 (30.3%)	0.221 ^d
Duration of phototherapy (h)	40.59 ± 31.57	30.53 ± 21.38	0.407 ^a
Exchange transfusion (n = 1)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0.438 ^b
Associated morbidity	14 (18.2%)	25 (25.3%)	0.263 ^c
Outcome: survived	74 (96.1%)	98 (99.0%)	
Age at discharge (days)	5.64 ± 4.85	9.27 ± 15.63	0.255 ^a