

İmmün Hemolitik Sarılığı Olan Yenidoğanlarda İntravenöz İmmunglobulinin Farklı Dozlarının Karşılaştırılması¹

COMPARISON OF THE EFFICACY OF DIFFERENT DOSES OF INTRAVENOUS IMMUNGLOBULIN IN NEONATAL IMMUNE HEMOLYTIC JAUNDICE

Dr.Pamir GÜLEZ*, Dr.Murat HIZARCIOĞLU**, Dr.Ertan KAYSERİLİ***, Dr.HaleYENER*, Dr.Ranâ URAL****

- * Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başasistan,
** Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şef Vekili,
*** Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şef Muavini,
**** Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan, İZMİR

Özet

Bu çalışma yenidoğanın immün hemolitik sarılığının güncel tedavileri arasında yer almaya başlayan intravenöz immunglobulinin (İVİG) en etkin dozunun belirlenmesi amacıyla planlandı. Rh ve/veya ABO uyumsuzluğuna bağlı hiperbilirubinemi ve retikülosit sayısı %10'un üzerinde olan, direkt coombs testi pozitif 32 term yenidoğan çalışmaya alındı. Olguların tümüne tanı konar konmaz konvansiyonel fototerapi başlandı ve İVİG 250, 500, 1000 mg/kg dozlarında uygulanmak üzere 3 grup oluşturuldu. Olgular bu gruplara rastgele seçildi. Her üç grubun hemoglobin, bilirubin, retikülosit değerleri ve yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Fototerapi süresi 500mg/kg ve 1000 mg/kg uygulanan gruplarda 250 mg/kg uygulanan gruba göre anlamlı olarak kısa bulundu ($p<0.001$). Kan değişimi oranları 250 mg/kg uygulanan grupta %54,6; 500 mg/kg uygulanan grupta %45,4; 1 g/kg uygulanan grupta %20 olarak belirlendi ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). İVİG tedavisine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, immün hemolitik sarılık, İntravenöz immunglobulin

T Klin Pediatri 2002, 11:87-92

Summary

In this study we aimed to evaluate the most effective dose of intravenous immunglobulin (IVIG) that has been used in the treatment for neonatal immune hemolytic jaundice. Thirty two term newborn infants with hyperbilirubinemia due to Rh and/or ABO incompatibility and positive coombs test and high reticulocyte count ($\geq 10\%$) were taken to the study. Conventional phototherapy was begun to all babies as soon as the diagnosis was established and they were randomly assigned into three groups to receive three different doses of IVIG (250, 500, 1000 mg/kg). There were no significant differences in hemoglobin, serum indirect bilirubin levels, reticulocyte count and ages among these groups. The durations of phototherapy was found significantly shorter in 500 mg/kg and 1000 mg/kg groups than 250 mg/kg group ($p<0.001$). The ratios of exchange transfusions were found 54.6% in 250 mg/kg group; 45.1% in 500 mg/kg group and 20% in 1000 mg/kg group and there was no statistically significant difference among these ratios ($p>0.05$). No side effects of IVIG treatment was observed.

Key Words: Neonate, immune hemolytic jaundice, Intravenous immunglobulin

T Klin J Pediatr 2002, 11:87-92

Kan uyuşmazlıklarına bağlı immün hemolitik sarılığı olan bebeklerde genellikle hayatın ilk 24 saatinde başlayan ve hızla yükselme eğiliminde olan serum bilirubin değerlerinin düşürülmesi amacıyla günümüzde konvansiyonel tedavi olarak yeterli hidrasyon, yoğun fototerapi ve kan değişimi uygulanmaktadır. Son yıllarda coombs pozitifliği bulunan, Rh ve/veya ABO uyumsuzluğuna bağlı hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda yüksek doz intravenöz im-

münglobulin (İVİG) kullanımı yeni bir tedavi metodu olarak dikkati çekmektedir. Yapılan pek çok kontrollü çalışmada bu tedavi ile bilirubin düzeylerinde hızlı bir düşüş, fototerapi ve hastanede yatış sürelerinde kısalma ve kan değişimi gereksiniminde azalma saptanmıştır. Yüksek doz İVİG'in retiküloendotelial sistemde Fc reseptör blokajı yoluyla antikorlarla kaplı eritrositlerin yıkımını inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya hastanemiz yeni doğan servisine 01.03.2000-28.02.2001 tarihleri arasında indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan hastalar için-den miyadında doğan, tartısı 2500 gramın üzerinde olan, Rh ve/veya ABO uygunsuzluğu bulunan, direkt coombs testi pozitif, retikülosit sayısı %10'un üzerinde olan, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum total protein, albumin ve CRP değerleri normal, klinik ve laboratuvar bulgularıyla infeksiyon ve sepsisin olmadığı gösterilmiş, başka bir sağlık sorunu olmayan 32 yenidoğan alındı. Bebeklerin fototerapi ve kan değişimi sınırları için Allen ve Diamond'un kan değişim eğrileri (1) kullanıldı. Kan değişimi bu eğrilerin 2 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde gerçekleştirildi.

Olgulara yeterli hidrasyon sağlanarak (anne sütü veya günlük sıvı ihtiyacı oranında formül mama miktarlarına fototerapi ile olan kayıpları ekleyerek) öncelikle yoğun fototerapi uygulamasına başlandı. Olgular İVİG'in 250, 500, 1000 mg/kg dozlarda uygulanacağı 3 gruba rastgele ayrıldı. İVİG (Ig VENA, Onko & Koçsel, İstanbul) randomize olarak, 2-4 saat arasında gidecek şekilde ve tek dozda verildi, bunun yanısıra yoğun fototerapi uygulamasına devam edildi. Kan değişimi sınırının üzerinde serum bilirubin değerleriyle başvuran olgularda hemen gerekli kan isteğinde bulunuldu, bu kanın temin edilmesi, serolojik testlerin tamamlanması süreci içerisinde seri serum bilirubin takiplerine ve yoğun fototerapi uygulamasına devam edildi.

Fototerapi tüm hastalara beyaz özel açılı halojen lamba (Hill-Rom Air Shields Phototherapy System 7850) kullanılarak verildi. Işık gücü 9 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ idi. Işık gücü ile bebek arasındaki mesafe 75 cm'de tutuldu. Fototerapi olgular yatırılır yatırılmaz gözleri kapalı tutularak, sadece alt bezi kullanılarak çıplak halde, yatakta pozisyonları sık sık değiştirilerek ve devamlı olarak uygulandı. Olgular vücut sıcaklığı ve fototerapinin yan etkileri yönünden takip edildi. Hastaların indirekt bilirubin değerleri kan değişim sınırının %50'sinin altına indiğinde fototerapi uygulamasına son verildi.

İVİG ve fototerapi tedavilerine rağmen serum bilirubin değerleri kan değişim sınırının üzerinde seyreden bebeklere kan değişimi uygulandı ve fototerapiye devam edildi.

Olgular İVİG sonrası kan değişimi ve fototerapi süreleri açılarından istatistiksel olarak değerlendirildi. Ancak kan değişimi uygulanan bebeklerde fototerapi süreleri bu değerlendirmeye dahil edilmedi.

Tüm olgular İVİG'in muhtemel yan etkileri (allerjik reaksiyonlar, ateş, hemoliz, ensefalit vb) açısından yakından izlendi.

Kan grup tayinleri ve direkt coombs testi jel santrifügasyon metodu (Diamed AG Morat, İsviçre), total bilirubin ölçümü direkt spektrofotometrik yöntemle (Bilirubin Analyzer, Bil Micro Meter Erma, Kohsoku Denki Co., Tokyo); direkt bilirubin modifiye evelyn-Malloy yöntemi ile (I Lab 1800 Otoanalizör, Instrumentation Laboratory, Milano, İtalya) çalışıldı. Hiçbir olguda subgrup tayini yapılamadı.

İstatistiksel çalışmalarda student's t testi ve ki kare testleri kullanıldı.

Bulgular

Çalışma grubuna alınan 18'i kız, 14'ü erkek 32 sağlıklı term yeni doğan bebeğe ait veriler Tablo 1'de sunulmuştur. Olguların 19'unda ABO, 10'unda Rh, 3'ünde Rh+ABO uygunsuzluğu mevcuttu. ABO uyumsuzluğu olan olguların 13'ü AO, 4'ü BO uyumsuzluğu tipindeydi. Diğer iki olguda ise anne kan grubunun A veya B oluşuyla beraber olan ABO uyumsuzluğu durumuna rastlandı, bu olgularda annelerin kan grupları A ve B iken, bebeklerin kan grupları sırasıyla B ve A olarak belirlendi (Tablo 2).

İVİG 11 olguda (%34,4) 250 mg/kg; 11 olguda (%34,4) 500mg/kg; 10 olguda (%31,2) 1000 mg/kg dozlarında verildi. Uygulanan İVİG dozlarına göre oluşan gruplardaki olguların yaş, hemoglobin, retikülosit ve serum indirekt bilirubin değerleri ile Rh, ABO, Rh+ABO uygunsuzluğu olan olgu sayıları, kan değişimi sınırı üzerindeki olguların sayıları arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan olguların özellikleri

	250 mg/kg		500 mg/kg		1 g/kg		Toplam	
	Ort	Dağılım	Ort	Dağılım	Ort	Dağılım	Ort	Dağılım
Yaş (saat)	78.3±74.9	4-264	87.5±67.7	3-240	56.4±26.6	24-96	74.6±60.4	3-264
Hemoglobin (g/dl)	13.9±3.1	8.3-19	15.2±1.6	11.8-17.6	15.7±2.3	13.3-20.4	14.9±2.4	8.3-20.4
Retikülosit (%)	14.3±2.7	11-19	13.6±2.4	10-18	13.3±1.9	11-17	13.8±2.3	10-18.7
İndirekt bilirubin (mg/dl)	19.5±8.7	4-30	20.5±8.7	9-43	18.7±3.5	13-24	19.6±7.3	4-43
Fototerapi süre (saat)	65.4±35.5	24-120	15.5±6.7	10-24	14.6±15.3	6-48	29.0±30.5	6-120
Rh uygunsuzluğu	4		3		3		10	
ABO uygunsuzluğu	6		7		6		19	
Rh+ABO uygunsuzluğu	1		1		1		3	
Kan değişimi sınırı	6		7		6		19	
üzerindeki olgular								

İVİG'in 250 mg/kg uygulandığı 11 olgunun 6'sı kan değişim sınırının üzerindeki bilirubin değerlerine sahipti ve tümüne kan değişimi uygulandı. 500 mg/kg uygulanan 11 olgunun 7'si kan değişimi sınırının üzerindeki bilirubin değerlerine sahipti, bunların 2'sine İVİG uygulamasından sonra kan değişimi gerekmedi, diğer 5 bebeğe ise kan değişimi uygulandı. 1000 mg/kg uygulanan 10 olgunun 6'sı kan değişim sınırının üzerindeki bilirubin değerlerine sahipti ve bu bebeklerden sadece 2'sine kan değişimi yapıldı. Böylelikle kan değişimi oranı 250 mg/kg uygulanan grupta %54,6; 500 mg/kg uygulanan grupta %45,4; 1000 mg/kg uygulanan grupta %20 olarak belirlendi. Bu değerler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

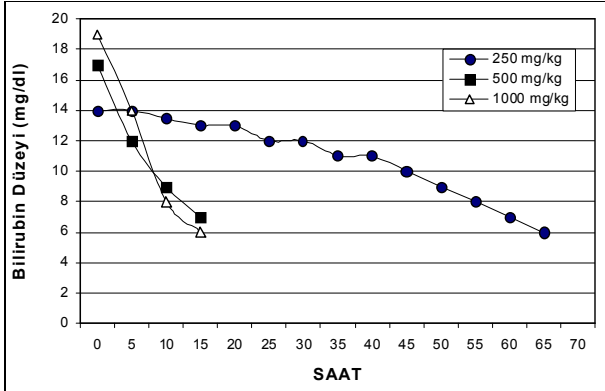
Serum bilirubin değerleri kan değişim sınırının üzerinde olan 19 olgudan 13'üne (%68) İVİG tedavisinden sonra kan değişimi uygulandı. Altı bebekte ise (%32) İVİG uygulamasıyla (2'sinde 500mg/kg, 4'ünde 1000 mg/kg) bilirubin değerlerinde düşme oldu ve bunlara kan değişimi uygulanmadı. İVİG'in 250 mg/kg uygulandığı grupta 3, 500 mg/kg uygulandığı grupta 2 hastaya 2'ser kez kan değişimi uygulanırken, 1000 mg/kg uygulandığı grupta ise birden fazla kan değişimi gerekmedi.

Kan değişimi yapılmayan olgularda belirlenen fototerapi süreleri 250 mg/kg İVİG uygulanan grupta ortalama 65,5 saat, 500 mg/kg uygulanan grupta ortalama 15,4 saat, 1000 mg/kg uygulanan grupta ortalama 14,3 saat idi. Fototerapi süreleri

Tablo 2. Tüm olguların ve annelerinin kan grupları

OLGU NO	Anne Kan Grubu	Bebek Kan Grubu	UYUŞMAZLIK
1	A Rh (-)	A Rh (+)	Rh
2	A Rh (-)	O Rh (+)	Rh
3	O Rh (+)	A Rh (+)	ABO
4	O Rh (-)	A Rh (+)	Rh+ABO
5	O Rh (-)	A Rh (-)	ABO
6	O Rh (+)	A Rh (+)	ABO
7	B Rh (-)	B Rh (+)	Rh
8	O Rh (+)	B Rh (+)	ABO
9	AB Rh (-)	AB Rh (+)	Rh
10	A Rh (-)	A Rh (+)	Rh
11	O Rh (-)	A Rh (-)	ABO
12	O Rh (+)	B Rh (+)	ABO
13	O Rh (-)	B Rh (+)	Rh+ABO
14	A Rh (+)	B Rh (+)	ABO
15	O Rh (+)	A Rh (+)	ABO
16	O Rh (-)	B Rh (-)	ABO
17	B Rh (-)	B Rh (+)	Rh
18	O Rh (+)	A Rh (+)	ABO
19	O Rh (-)	A Rh (-)	ABO
20	A Rh (-)	A Rh (+)	Rh
21	O Rh (-)	B Rh (-)	ABO
22	O Rh (+)	A Rh (+)	ABO
23	B Rh (+)	A Rh (+)	ABO
24	B Rh (-)	A Rh (+)	Rh+ABO
25	O Rh (-)	O Rh (+)	Rh
26	AB Rh (-)	AB Rh (+)	Rh
27	O Rh (+)	B Rh (+)	ABO
28	O Rh (+)	B Rh (+)	ABO
29	O Rh (-)	A Rh (-)	ABO
30	O Rh (+)	A Rh (+)	ABO
31	B Rh (-)	B Rh (+)	Rh
32	O Rh (-)	A Rh (-)	ABO

500mg/kg ve 1000 mg/kg uygulanan gruplarda 250 mg/kg uygulanan gruba göre anlamlı olarak kısa bulundu ($p<0.001$).



Şekil 1. Farklı dozlarda IVIG uygulanan üç grubun bilirubin düşüş hızları.

Farklı dozlarda IVIG uygulanan üç grubun bilirubin düşüş hızları Şekil 1’de gösterilmiştir.

Olguların hiçbirisinde IVIG kullanımına bağlı allerjik reaksiyon, ateş, hemoliz gibi yan etki gözlenmedi.

Tartışma

Yenidoğanın immün hemolitik sarılığı al-bümin infüzyonları, yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda kan değişimi ile tedavi edilmektedir. Bu yöntemlerin yanısıra 1990 yılından itibaren intravenöz immünglobülin (İVİG) de tedavide kullanılmaya başlanmış ve etkin olduğuna ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır. IVIG’in retiküloendotelyal sistemdeki (RES) Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin fagositozunu, yani hemolizi önlediği, antikor sentezini feedback mekanizma ile inhibe ettiği, poliklonal IgG’nin nonspesifik inhibisyonu ve supresör T lenfosit fonksiyonunu arttırmak suretiyle immün cevabı değiştirdiği görüşü hakimdir (2-12).

Rubo 1990 yılında Rh uyumsuzluğu olan 3 olguda 500mg/kg tek doz IVIG ve ek olarak fototerapi uyguladığını, bu hastalarda bilirubin düzeylerinde belirgin düşme gözlendiğini, bir olguya kan değişimi uyguladığını, ancak kan değişimi sonrası yükselen bilirubin düzeylerinin tekrar IVIG uygulaması sonrası hızla düştüğünü rapor etmiştir (3). Sato 1991’de kan uyumsuzluğu olan 3 olguya 1g/kg tek dozda IVIG uygulayarak, tümünde bilirubin düzeylerinde hızlı bir düşüş saptamıştır (4). Kubo

1991’de Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik sarılığı ve progresif anemisi olan 13 günlük bir yenidoğanda 500 mg/kg/gün, 4 gün IVIG tedavisi ile bilirubin değerlerinde hızlı bir düşüş görüldüğünü, öte yandan hemolize bağlı hemoglobin düşüşünün durduğunu göstermiştir (5). Rubo 1992’de Rh uyumsuzluğu ve direkt coombs testi pozitif olan 32 hastanın 16’sına fototerapi ve 500mg/kg tek doz IVIG, diğer 16 hastaya ise sadece fototerapi uygulamış, İVİG ve fototerapi uygulanan hastalarda kan değişimi oranı %12.5 bulunurken, diğer grupta bu oran %69 olarak saptanmıştır (6). Ergaz 1993’de 1 g/kg tek doz İVİG uyguladığı 9 olguda kan değişimi oranını %22 olarak bildirmiştir. Bu olgularda ortalama fototerapi süresi 77.5 saat bulunmuştur (7). Türkiye’de bu konuda ilk kez yapılan çalışmalar 1995 yılında yayınlanmıştır. Dağoğlu ve arkadaşları 1995’de 22 olguya 500mg/kg tek doz IVIG, 19 olguya sadece fototerapi uygulamışlar, kan değişimi oranını İVİG grubunda %18, diğer grupta %79 olarak saptamışlardır (8). Kütükçüler ve arkadaşları ABO ve Rh uygunsuzluğu bulunan 30 olgunun 10’una 500 mg/kg tek doz İVİG ile birlikte fototerapi, 20 olguya ise sadece fototerapi uygulamışlar, iki grup arasında fototerapi süresi ve hastanede kalım arasında fark bulamazlarken kan değişimi oranları İVİG grubunda %20, sadece fototerapi grubunda %60 olarak belirlenmiştir (9). Tanyer ve arkadaşları 1996’da ABO ve Rh uygunsuzluğu olan coombs pozitif 79 olgudan 50’sine 500 mg/kg tek doz İVİG ve fototerapi, 20 olguya sadece fototerapi uygulamışlar, fototerapi ve hastanede kalış sürelerini İVİG grubunda daha kısa bulmuşlar, kan değişimi oranlarını İVİG grubunda %6, diğer grupta %34.5 olarak saptamışlardır (10). Voto ve arkadaşları 1995’de Rh uygunsuzluğu olan 40 yenidoğan bebeği randomize olarak 2 gruba ayırmışlar, grup 1’e 800mg/kg/gün, 3 gün IVIG ve fototerapi, grup 2’ye sadece fototerapi uygulamışlar, IVIG ve fototerapi alan grupta hastanede kalma sürelerinde belirgin azalma, bilirubin değerlerinde hızlı ve belirgin düşme gözlemlenmişler, bu grupta kan değişim oranının diğer gruba göre daha az olduğunu bildirmişlerdir (11). Hammerman 1996’da ABO uygunsuzluğu olan coombs pozitif 36 term yenidoğana önce fototerapi uygulamış,

ancak fototerapiye rağmen bilirubin değerleri artış gösteren 23 olguya 500 mg/kg tek doz İVİG vermiş, bu olguların sadece 4'üne (%17) kan değişimi uygulaması gerekmiştir (12). Alpay 1999'da ABO ve Rh uygunsuzluğu olan coombs pozitif 58 olguya 1 g/kg tek doz İVİG uygulamış, bu olguların %14'üne kan değişimi gerekirken, sadece fototerapi alan kontrol grubundaki 58 olgunun kan değişim oranı %38 olarak bulunmuştur. İVİG grubunda fototerapi ve hastanede kalış süreleri diğer gruba göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur (13). Tanyer ve arkadaşları 2001' de Rh ve ABO uygunsuzluğuna bağlı isoimmun hemolitik sarılığı olan 61 yenidoğan bebeği 3 gruba ayırmış, her üç gruba fototerapi vermek suretiyle, grup 1'e multipl doz IVIG; grup 2'ye tek doz IVIG vermişler ve grup 3'e IVIG uygulamamışlardır. Grup 1'de hiç kan değişimi gereksinimi olmazken, grup 2'de bu oran %12, grup 3'de ise %33 olarak saptanmıştır. Ayrıca grup 1'in fototerapi süresi, grup 2 ve 3'e göre daha kısa bulunmuştur. Böylece multipl doz IVIG uygulamasının mevcut hemolizi bloke etmekte daha başarılı olduğunu rapor etmişlerdir (14).

Literatürde değişik dozlarda uygulanan İVİG'in gerek kan değişim oranlarını, gerekse fototerapi ve hastanede kalış sürelerini azalttığına ilişkin yayınlara rastlanmaktaysa da en etkin İVİG dozu hakkında karşılaştırmalı çalışmalara rastlamadık. Bu nedenle başlattığımız bu çalışmada kan değişimi oranları 250 mg/kg İVİG uygulanan olgularda %54.6, 500 mg/kg İVİG verilenlerde %45.4, 1000 mg/kg verilenlerde %20 olarak bulundu. Kan değişimi yapılmayan olgularda fototerapi süreleri 250 mg/kg İVİG uygulananlarda 65.5 saat; 500 mg/kg verilenlerde 15.4 saat; 1000 mg/kg verilenlerde 14.3 saat olarak belirlendi. Kan değişimi gereksinimleri incelendiğinde 1000 mg/kg İVİG ile elde ettiğimiz sonuç literatür ile uyum göstermekteyken, 500 mg/kg ile elde ettiğimiz sonuç ise literatürde elde edilen değerlerin 2.5-3 katı yüksek değerde bulunmuştur. Bu bizim hasta grubumuzun daha yüksek bilirubin değerlerine sahip olmasından, daha geç müracaat etmelerinden ve yüksek izoagglütinin titrelerinden kaynaklanıyor olabilir. Biz çalışmamızda izoagglütinin değer-

lerine bakamadık. Ancak 500 mg/kg ve 1000 mg/kg grupları arasında başvuru zamanı ve bilirubin değerleri arasında fark olmadığı göz önüne alınırsa fazla miktardaki sensitize eritrositlerin IgG'nin potansiyel inhibisyon etkisini aşarak dalakta makrofaj yüzeyine bağlandığı ve büyük ihtimalle eritrofagositoza uğradığı ve daha yüksek doz İVİG uygulanarak IgG'nin bu inhibitör etkisinin daha potent hale getirildiği ve bilirubin üretiminin azaltıldığı düşünülebilir. Karşıt olarak fototerapi süreleri literatür verilerinden belirgin olarak (5.5 kat düşük) kısa bulunmuştur. Burada da kan değişimi yapılmış olguların fototerapi sürelerinin istatistik çalışmalara dahil edilmemesinin rolü olabilir.

Bu sonuçlarla 1000 mg/kg dozunun diğer dozlara oranla kan değişimi gereksinimini oldukça azalttığını, 500 mg/kg ve 1000 mg/kg dozlarının fototerapi süresini oldukça kısalttığını söyleyebiliriz. İVİG'in neonatal hiperbilirubinemi tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilebilmesi için daha çok sayıda hastanın yer aldığı çalışmalara gereksinim olduğu inancını taşımaktayız.

KAYNAKLAR

1. Allen Jr FH, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis: Exchange transfusion Technique. Boston, Little Brown, 1957,57.
2. Gartner LM, Lee KS. Unconjugated hyperbilirubinemia. In: Fanaroff AA, Martin RJ eds. Neonatal-Perinatal Medicine. St Louis: Mosby, 1992:1075-1100.
3. Rubo J, Whan V. A trial with high-dose gamma globulin therapy in 3 children with hyperbilirubinemia in rhesus incompatibility. Monatsschr Kinderheilkd 1990;138:216-20.
4. Sato K, Hara T, Kondo T et al. High dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. Acta Paediatr Scand 1991;80:163-6.
5. Kubo S, Ariga T, Tsuneta H et al. Can high dose immunoglobulin therapy be indicated in neonatal rhesus haemolysis ? A succesful case of haemolytic disease due to rhesus (c+E) incompatibility. Eur J Pediatr 1991;150:507-8.
6. Rubo J, Albrecht K, Lasch P et al. High dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992;121:93-7.
7. Ergaz Z, Arad I. Intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. J Perinat Med 1993;21:183-7.
8. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N et al. High dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. J Int Med Res 1995;23:264-71.

9. Kütükçüler N, Kültürsay N, Tansuğ N, Cin A. High dose IVIG therapy in hyperbilirubinemia caused by Rh and ABO hemolytic disease. Medical Journal of Ege University 1995;5:29-31.
 10. Tanyer G, Dallar Y, Şıklar Z, Gökmen T. Kan Uyuşmazlığına Bağlı Hiperbilirubinemilerde Yüksek Doz İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi. Klinik Bilimler & Doktor 1997;3:220-4.
 11. Voto LS, Sexer H, Ferreiro G et al. Neonatal administration of high dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. J Perinat Med 1996;23:443-51.
 12. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ et al. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. Biol Neonate 1996;70:69-74.
 13. Alpay F, Sarıcı S, Okutan V et al. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Paediatr 1999;88:216-9.
 14. Tanyer G, Şıklar Z, Dallar Y et al. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. J Trop Paediatr 2001;47(1):50-3.
-
- Geliş Tarihi:** 07.01.2002
Yazışma Adresi: Dr. Ranâ URAL
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Asistan, İZMİR
- *Bu çalışma Samsun'da 25-28 Haziran 2001'de yapılan XI. Neonatoloji kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.