مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۰، شماره ۴، زمستان ۸۹، صفحات ۲۴۱ تا ۲۴۵

Original Article

بررسی تأثیر ایمنوگلوبین داخل وریدی بر زردی همولیتیک نوزادی ناشی از ایزوایمیونیزاسیون ABO و Rh

معصومه همت‌یار[۱]، مهدی زارعیان[۲]

[۱] دانشیار، متخصص کودکان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۲] پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *مطالعات اخیر نشان دهنده نقش ایمنوگلوبین داخل وریدی (IVIG) در کاهش زردی همولیتیک ایمیون نوزادی و کاهش نیاز به تعویض خون می باشد. این مطالعه به منظور بررسی اثر IVIG بر زردی همولیتیک نوزادی ناشی از ایزوایمیونیزاسیون ABO و Rh انجام شد.*

روش بررسی: *این کارآزمایی بالینی از آبان ۱۳۸۶ تا آبان ۱۳۸۷ بر روی ۸۰ نوزاد دچار زردی همولیتیک ناشی از ایزوایمیونیزاسیون ABO و Rh بستری شده در بخش نوزادان بیمارستان مهدیه تهران انجام شد. این نوزادان به طور تصادفی در دو گروه مورد (فتوتراپی و IVIG) و شاهد (فتوتراپی) قرار گرفتند. IVIG با دوز ۵۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن طی ۴ ساعت و در صورت نیاز حداکثر تا ۳ دوز تجویز گردید. همه نوزادان در طول مدت بستری از نظر شدت زردی، طول مدت فتوتراپی و مدت بستری در بیمارستان، نیاز به تعویض خون و عوارض IVIG ارزیابی شدند. داده‌ها با نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری کای دو و تی مستقل تحلیل شدند.*

یافته‌ها: *در نوزادانی که علاوه بر فتوتراپی IVIG دریافت کردند، طول مدت فتوتراپی، مدت بستری در بیمارستان و نیاز به تعویض خون به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. هیچ عارضه ای ناشی از IVIG مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری: *تجویز IVIG روشی مؤثر و بدون عارضه برای کاهش شدت زردی همولیتیک ایمیون نوزادی و کاهش نیاز به تعویض خون می‌باشد.*

واژگان کلیدی: *زردی همولیتیک ایمیون نوزادی، فتوتراپی، تعویض خون، ایمنوگلبولین داخل وریدی.*

مقدمه

یکی از علل مهم زردی نوزادان در ۲۴ ساعت اول بعد از تولد، علل همولیتیک و در رأس آن همولیز ناشی از ایمیونیزاسیون است. به دنبال حساس شدن مادر به گلبول های قرمز جنینی حاوی آنتی‌ژن‌های ناسازگار از نظر ABO و Rh، تولید آنتی‌بادی بر علیه این آنتی‌ژن‌ها در بدن مادر القا می شود. در صورتی که این آنتی‌بادی‌ها از نوع IgG باشند، قادر به عبور از جفت بوده و پس از ورود به گردش خون جنین باعث تخریب گلبول‌های قرمز جنین، تولید بیلی‌روبین و در نتیجه بروز زردی می‌شوند (۱). ناسازگاری ABO شایع‌ترین علت بیماری همولیتیک نوزادی است. اگرچه در ۲۰ تا ۲۵ درصد حاملگی ها ناسازگاری ABO وجود دارد، ولی فقط در ۱۰ درصد چنین نوزادانی بیماری همولیتیک ایجاد می‌شود که معمولا خفیف است و می‌تواند به دنبال هر بارداری در مادر با گروه خونی O اتفاق افتد. شدت بیماری قابل پیش‌بینی نیست، زیرا توانایی طبیعی سیستم ایمنی مادران برای تولید مقادیر آنتی بادی های ضد A و ضد B متغیر است (۳،۲). ایزوایمیونیزاسیون Rh کمتر شایع است اما شدت بیماری با هر بار حاملگی حساس شده،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، بیمارستان جواهری، دکتر معصومه همت‌یار (**email**: f_hemat@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۷/۲۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱/۱۷

افزایش می‌یابد، زیرا هر بار ظرفیت تولید آنتی‌بادی‌های IgG مادری بیشتر می‌شود. علیرغم به وجود آمدن روش پیشگیری از ایزوایمیونیزاسیون مادر با آنتی‌ژن‌های Rh، این بیماری همچنان یک علت مهم آنمی و زردی نوزادی است. در موارد شدید، هیدروپس جنینی یا ادم ژنرالیزه به همراه نارسایی قلبی ثانویه به آنمی جنین اتفاق می‌افتد که در صورت عدم مداخله درمانی پیش از تولد یا بدو تولد منجر به مرگ می‌شود. در موارد خفیف‌تر همولیز مشکل اصلی است. تزریق خون داخل رحمی و ختم زودرس بارداری باعث بهبود سیر بالینی این نوزادان شده است (۳). فتوتراپی از اقدامات درمانی است که به صورت روتین برای نوزادان این مادران انجام می‌شود. در صورت عدم پاسخ به فتوتراپی و ادامه افزایش سطح بیلی‌روبین سرم، تعویض خون به عنوان قدم آخر درمانی جهت پیشگیری از خطر سندرم کرنیکتروس انجام می‌شود. تعویض خون با عوارض و خطراتی چون برادیکاردی، آپنه، ترومبوز، عفونت‌های منتقل شونده از راه خون و حتی مرگ همراه است. میزان مرگ و میر ناشی از تعویض خون ۰/۱ تا ۰/۵ درصد است (۲). در سال‌های اخیر مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تجویز ایمنوگلوبین داخل وریدی می‌تواند بر میزان بروز و شدت زردی همولیتیک نوزادان ناشی از ناسازگاری ABO و Rh اثر گذاشته و نیاز به تعویض خون را کاهش دهد (۷-۴). این مطالعه به منظور بررسی تأثیر IVIG بر زردی همولیتیک نوزادی ناشی از ناسازگاری ABO و Rh انجام شده است.

مواد و روشها

این کارآزمایی بالینی طی مدت یک سال از آبان ۱۳۸۶ تا آبان ۱۳۸۷ بر روی نوزادان بستری شده در بخش نوزادان بیمارستان مهدیه تهران انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل نوزادان با سن حاملگی بیشتر از ۳۲ هفته و وزن بیشتر از ۱۵۰۰ گرم بود که در روز اول تولد دچار زردی شده بودند و سطح بیلی‌روبین سرم آنها بیشتر از ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود یا افزایش سطح بیلی‌روبین بیشتر از ۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند. علت زردی آنها باید وجود ناسازگاری ABO یا Rh بوده و شواهد لیز (تست کومبس مثبت ، شمارش رتیکولوسیت بیشتر از ۱۰ درصد، افت هموگلوبین و هماتوکریت) در آزمایشات آنها مشاهده شده و سایر علل زردی و همولیز رد شده باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل وضعیت‌های خطرناک جدی برای نوزاد مثل ناپایداری همودینامیک و آسفیکسی، وجود اندیکاسیون‌های تعویض خون در بدو تولد مثل بیلی‌روبین بند ناف بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، هیدروپس جنینی یا نارسایی احتقانی قلب به علت آنمی شدید و بروز عوارض جدی درمان با IVIG مثل آنافیلاکسی و مننژیت آسپتیک بود. روش نمونه‌گیری به صورت تمام شماری بود و با توجه به مقطعی بودن مطالعه، حجم نمونه را کلیه نوزادان واجد شرایط ورود به مطالعه تشکیل دادند. پس از شناسایی این نوزادان، به والدین آنها درباره ماهیت و هدف مطالعه توضیح داده شد و پیشنهاد شرکت در مطالعه داده شد. در صورت علاقه‌مندی ایشان و پس از اخذ رضایت نامه کتبی، نوزادان این دسته تحت عنوان گروه مورد شناخته شده و علاوه بر فتوتراپی تحت درمان با IVIG با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن طی ۴ ساعت قرار گرفتند. در صورت نیاز دوزهای بعدی به فواصل زمانی حداقل ۱۲ ساعت و حداکثر تا ۳ دوز تکرار شد. نوزادان واجد شرایطی که به هر دلیل IVIG نگرفتند، تحت عنوان گروه شاهد شناخته شده و برای ایشان تنها فتوتراپی به عنوان درمان استاندارد انجام شد. در ۴۸ ساعت اول بعد از شروع درمان سطح بیلی‌روبین سرم هر ۸ ساعت و سپس هر ۱۲ ساعت اندازه‌گیری شد. در دو گروه در صورتی که مقادیر بیلی‌روبین سرم طبق نظر آکادمی طب کودکان آمریکا (AAP) به مقادیر حد تعویض خون رسیده یا سرعت افزایش بیلی‌روبین با وجود درمان بیشتر از ۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ساعت بود، تعویض خون انجام شد و وقتی به حد کم خطر می‌رسید فتوتراپی قطع شده و نوزادان تا ۲۴ ساعت بعد از قطع فتوتراپی تحت نظر قرار می‌گرفتند و در صورتی که سطح بیلی‌روبین سرم آنها افزایش قابل توجهی پیدا نمی‌کرد مرخص می شدند. در دو گروه مقادیر بیلی روبین سرم قبل و بعد از درمان، مدت زمان فتوتراپی بر حسب ساعت، تعداد روزهای بستری و نیاز به تعویض خون در فرم مربوطه یادداشت گردید. پس از جمع آوری اطلاعات، با استفاده از نرم افزار SPSS و رسم جداول فراوانی و آزمون‌های آماری کای دو و تی مستقل تحلیل داده‌ها انجام شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۸۰ نوزاد وارد این مطالعه شدند که ۳۹ نوزاد به صورت تصادفی در گروه مورد (فتوتراپی همراه IVIG) و ۴۱ نوزاد در گروه شاهد (فتوتراپی) قرار گرفتند. دو گروه مورد و شاهد از نظر تعداد، جنسیت، سن حاملگی، وزن هنگام تولد، میانگین سنی و گراویدیتی مادران، توزیع نوع ناسازگاری

خونی و میزان بیلی روبین توتال سرم اختلاف آماری معنی‌دار نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات دو گروه مورد و شاهد

	شاهد (n=۴۱)	مورد (n=۳۹)	p-value
جنس			NS*
پسر	۲۰	۱۹	
دختر	۲۱	۲۰	
سن حاملگی (هفته)	۳۸/۴۶±۰/۸†	۳۸/۳۵±۰/۵۸	NS
وزن تولد (گرم)	۳۱۶۸/۷±۲۰۵	۳۱۵۳/۸±۳۰۹	NS
سن مادران (سال)	۲۸/۴±۴	۲۹/۰۷±۳/۴	NS
گراویدیتی مادران	۲/۵	۲/۵	NS
بیلی‌روبین توتال سرم (mg/dl)	۱۵/۶±۲/۶	۱۶±۲/۵	NS
علت زردی			NS
ناسازگاری Rh	۵	۶	
ناسازگاری ABO	۳۳	۲۹	
هر دو	۳	۴	

* Not significant؛ † میانگین انحراف ± معیار

میزان بیلی روبین توتال سرم در ۸ ساعت پس از شروع درمان به طور متوسط در گروه مورد ۲/۰۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه شاهد ۰/۱۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش یافت و بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۰۴). میزان بیلی‌روبین توتال سرم تا زمان ترخیص در گروه مورد ۷/۶±۲/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه شاهد ۶±۱/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۳۶). مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه مورد ۴/۰۲±۱/۱ روز و در گروه شاهد ۷/۰۵±۱/۵ روز بود (P=۰/۰۰۰۱). میانگین ساعاتی که نوزادان دو گروه تحت فتوتراپی بودند در گروه مورد (۱۲۰/۹±۴۱/۱ ساعت) به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد (۱۵۶/۴ ± ۳۱/۶ ساعت) بود (p=۰/۰۰۳). از ۳۹ نوزاد گروه مورد ۱۵ نوزاد یک دوز، ۱۵ نوزاد دو دوز و ۹ نوزاد سه دوز IVIG دریافت کردند. بین تعداد دوزهای تجویز IVIG و مدت زمان فتوتراپی و مدت زمان بستری در بیمارستان ارتباط معنی‌داری مشاهده شد، به طوری که در نوزادانی که بیش از یک دوز IVIG دریافت کرده بودند، مدت فتوتراپی و مدت بستری در بیمارستان کمتر از نوزادانی بود که یک دوز IVIG دریافت کرده بودند (جدول ۲). در طی مطالعه، ۱۵ نوزاد نیاز به تعویض خون پیدا کردند که از این تعداد، ۲ نفر (۵ درصد) در گروه مورد و ۱۳ نفر (۳۱ درصد) در گروه شاهد بودند که اختلاف آنها از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۲). در گروه مورد که IVIG دریافت کردند، در هیچ موردی عوارض ناشی از درمان مشاهده نشد.

جدول ۲- مقایسه تأثیر تعداد دوزهای IVIG در درمان نوزادان مبتلا به زردی همولیتیک نوزادی

	یک دوز	دو دوز	سه دوز	p-value
کاهش بیلی‌روبین توتال سرم	۵/۸±۱/۲*	۵/۷±۱/۵	۷±۱/۱	۰/۰۶
ساعات فتوتراپی	۱۵۵/۱±۳۱/۱	۱۱۱±۳۲/۵	۸۰/۸±۱۷/۳	۰/۰۰۰۱
مدت زمان بستری	۴/۷±۰/۸	۳/۹±۱/۲	۳/۲±۰/۴	۰/۰۰۱

* میانگین انحراف ± معیار

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که با تجویز IVIG همراه با فتوتراپی در نوزادان مبتلا به زردی همولیتیک ناشی از ناسازگاری ABO یا Rh نیاز به تعویض خون، طول مدت فتوتراپی و مدت زمان بستری در بیمارستان کاهش می‌یابد. در مطالعه مشابهی که توسط ناصری و همکارانش از اکتبر ۲۰۰۳ تا اکتبر ۲۰۰۴ در مشهد انجام شد، نیز نتیجه مشابهی گزارش شده است (۸) که با یافته‌های مطالعات محققان دیگر همخوانی دارد (۱۲-۹). در طی این مطالعه، ۱۵ نوزاد نیاز به تعویض خون پیدا کردند که از این تعداد ۲ نوزاد (۵ درصد) در گروه مورد و ۱۳ نوزاد (۳۱ درصد) در گروه شاهد بودند. در سایر مطالعات نیز نیاز به تعویض خون در نوزادانی که علاوه بر فتوتراپی IVIG دریافت کردند، کاهش نشان داد (۱۶-۱۳). همچنین در نوزادانی که نیاز به تعویض خون داشتند، دفعات تعویض در نوزادانی که فقط فتوتراپی گرفته بودند بیشتر از نوزادانی بود که IVIG همراه فتوتراپی گرفته بودند (۱۴،۹). تفاوت‌هایی در پاسخ به درمان در این مطالعات مشاهده می‌شود که به علت تفاوت در دوز استفاده شده از IVIG و دفعات استفاده از آن می‌باشد. تأثیر دوزهای متعدد و بالای IVIG در کاهش همولیز به مراتب بیشتر بوده است (۱۷). همچنین تأثیر IVIG در ناسازگاری Rh نسبت به ناسازگاری ABO بهتر بوده است (۸). در این مطالعه، در نوزادانی که بیش از یک دوز IVIG دریافت کرده بودند، مدت زمان فتوتراپی و مدت بستری در بیمارستان کمتر بود که با نتایج بدست آمده توسط Tanyer و همکارانش همخوانی دارد (۱۷). به نظر می‌رسد دوزهای متعدد IVIG نسبت به دوز واحد آن، در کاهش میزان بیلی‌روبین توتال سرم، طول مدت فتوتراپی و مدت بستری در بیمارستان مؤثرتر باشد (۱۸،۱۷).

مکانیسم اثر IVIG در درمان زردی همولیتیک نوزادی به طور دقیق مشخص نیست و نیاز به بررسی‌های بیشتری در این زمینه است. با توجه به مطالعات قبلی به نظر می رسد مهار فیدبکی ساخت آنتی‌بادی، رقابت با ماکروفاژها برای اتصال به گیرنده FC سلول‌های هدف و بلوک گیرنده FC آنتی‌بادی میانجی در این زمینه نقش دارد.

در طول مطالعه هیچ‌گونه عارضه جانبی ناشی از درمان با IVIG مشاهده نشد. در بعضی مطالعات در نوزادانی که IVIG دریافت کردند، نیاز به تعویض خون برای درمان آنمی تأخیری بیشتر بود (۹،۸). گرچه در مطالعات دیگر هموگلوبین پس از درمان در گروهی که IVIG گرفته بودند، بالاتر از نوزادان گروه شاهد بود (۱۲). ما در این مطالعه بیماران را از نظر آنمی تأخیری بررسی نکردیم و در این زمینه نیاز به تحقیقات بیشتری است.

به طور خلاصه نشان داده شد که تجویز IVIG در کاهش مدت زمان بستری، طول مدت فتوتراپی، نیاز به تعویض خون و در نتیجه پیشگیری از بروز عارضه کرنیکتروس کاملا مؤثر است. با توجه به اینکه تجویز IVIG ارزان‌تر و سالم‌تر از تعویض خون می‌باشد و عوارض بسیار کمتری دارد، پیشنهاد می شود از این روش برای درمان و کنترل زردی همولیتیک نوزادی ناشی از ایزوایمیونیزاسیون استفاده شود. البته به نظر می‌رسد برای تعیین دوز مناسب، زمان شروع و تعداد دفعات استفاده از IVIG نیاز به مطالعات تکمیلی بیشتری در این زمینه می‌باشد.

تشکر قدردانی

بدین وسیله از جناب آقای دکتر افجه‌ای که امکان انجام این تحقیق را در بیمارستان مهدیه فراهم کردند و از همکاری کارکنان محترم بخش نوزادان سپاسگزاری می نماییم.

REFERENCES

1. Narang A, Jain N. Hemolytic disease of newborn. Indian J Pediatr 2001; 68: 167-72.
2. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Neonatal perinatal medicine. Disease of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p.1428-46.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007. p.765-72.
4. Mundy CA. Intravenous immunoglobin in the management of hemolytic disease of the newborn. Neonatal Net w 2005; 24: 17-24.
5. Alcock GS, Litey H. Immunoglobin infusion for isoimmune hemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2002; 3: CD003313.
6. Ergaz Z, Arad I. Intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. J Perinat Med 1993; 21: 183-87.
7. Greenough A. The role of immunoglobulins in neonatal Rhesus hemolytic disease. Biodrugs 2001; 15: 533-41.
8. Nasseri F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. Saudi Med J 2006; 27: 1827-30.
9. Mukhopadhyay K, Murki S, Narang A, Dutta S. Intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. Indian J Pediatr 2003; 70: 697-99.
10. Walsh SA, Yao N, El-Khuffash A, Twomey A, Molloy EJ. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the management of hemolytic disease of the newborn. Ir Med J 2008; 101: 46-48.
11. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in hemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 6-10.
12. Huang WM, Chen HW, Li N, Yang M, Jiao PY. Clinical study of early interventions for ABO hemolytic disease of the newborn. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2006; 26: 1350-55. [In Chinese]
13. 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: 163-66.
14. Aylin T, Berkan G. Role of IVIG in preventing exchange transfusion in Rh hemolytic disease. Indian Pediatr 2005; 42: 77-79.

15. Huizinq K, Roislien J, Hansen T. Intravenous immunoglobulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and ABO incompatibility. Acta Pediatr 2008; 97: 1362-65.

16. Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. Acta Pediatr 1999; 88: 216-19.

17. Tanyer G, Siklar Z, Dallar Y, Yildirmak Y, Tiras U. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. J Trop Pediatr 2001; 47: 50-53.

18. Girish G, Chawla D, Aqarwal R, Paul VK, Deorari AK. Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn – a randomized controlled trial. Indian Pediatr 2008; 45: 653-59.