

Mótefni bundin við rauðkorn nýbura; orsakir og klínískar afleiðingar

Tilfelli greind í Blóðbankanum 2005-2012

Pórdís Kristinsdóttir¹ læknanemi, Sveinn Kjartansson² læknir, Hildur Harðardóttir^{1,3} læknir, Þorbjörn Jónsson⁴ læknir,
Anna Margrét Halldórsdóttir⁴ læknir

ÁGRIP

Inngangur: Fóstur- og nýburablóðrof stafar af eyðingu fósturrauðkorna vegna rauðkornamótefna móður. Rofið getur leitt til blóðleysis og fósturbjúgs á fósturskeiði og gulu hjá nýburum. Prófið *Direct Antiglobulin Test* (DAT) greinir mótefni bundin við rauðkorn og er hluti af greiningarferli rofsins. Á Íslandi er DAT gert á naflastrengs-/blóðsýnum nýbura ef móðir er RhD-neikvæð eða hefur rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B. Markmið rannsóknarinnar var að rannsaka orsakir og afleiðingar jákvæðs DAT hjá nýburum á Íslandi á 8 ára tímabili.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknarhópurinn var nýburar með jákvætt DAT á árunum 2005-2012. Úr tölvukerfi Blóðbankans voru sóttar upplýsingar um blóðflokk móður og barns, blóðgjafir og DAT. Úr mæðraskrá fengust upplýsingar um fæðingarþyngd, meðgöngulengd og ljósameðferð. Úr rafrænu sjúkraskrákerfi Landspítala fengust upplýsingar um meðferð og afdrif nýbura.

Niðurstöður: Á árunum 2005-2012 greindust 383 nýburar með jákvætt DAT á Landspítala. Í 73,6% tilvika var orsökinn ABO-blóðflokkamisræmi á milli móður og barns, hjá 20,4% voru rauðkornamótefni móður önnur en anti A/-B, hjá 3,9% hvort tveggja, en hjá 2,1% var orsök óljós. Alls fengu 179 (47,6%) börn meðferð vegna jákvæðs DAT með nýburagulu, þar af 167 (93,3%) ljósameðferð eingöngu. Átta nýburar þurftu blóðskiptameðferð, þar af 5 vegna Rhesus-mótefna en þrjú vegna ABO-blóðflokkamisræmis. **Ályktun:** Jákvætt DAT hjá nýburum á Íslandi árin 2005-2012 stafaði í flestum tilvikum af ABO-blóðflokkamisræmi á milli móður og barns. Tæplega helmingur barnanna þurfti meðhöndlun en oftast nægði ljósameðferð. Í alvarlegustu tilfellum ABO-blóðflokkamisræmis eða rauðkornamótefna annarra en anti-A/-B var þörf á blóðgjöf eða blóðskiptameðferð.

Inngangur

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²barnadeild, ³kvennadeild, ⁴Blóðbanka Landspítala.

Blóðflokkar byggja á mismunandi samsetningu mótefnisvaka á rauðum blóðkornum. Nú eru þekktir um 300 mismunandi blóðflokkamótefnisvakar sem tilheyra 30 blóðflokkakerfum en af þeim eru ABO- og Rhesuskerfin best þekkt og mikilvægust varðandi blóðgjöf.¹ ABO-blóðflokkakerfið samanstendur af tveimur ríkjandi mótefnisvökum (A og B) sem tvö ósamgena sykruensím mynda, en óvirk ensím einkenna blóðflokk O. Almennt eru anti-A og/eða anti-B mótefni í sermi til staðar gegn framandi A og/eða B mótefnisvaka frá þriggja til 6 mánaða aldurs.² Meginhluti anti-A og anti-B eru IgM-mótefni en ABO-blóðflokkamisræmi veldur aðeins vandamálum hjá fósturi ef móðir hefur háan styrk IgG anti-A og/eða anti-B mótefna og eru það helst mæður í O-blóðflokk.³ Ólíkt ABO eru mótefnisvakar flestra annarra blóðflokkakerfa fjölpeptíð en ekki sykru, til dæmis Rhesus, Kell, Kidd og fleiri. Mótefni gegn fjölpeptíðamótefnisvökum eru ekki til staðar frá náttúrunnar hendi en myndast nær eingöngu eftir næmgingu, til dæmis við blóðgjöf eða á meðgöngu.⁴

Fóstur- og nýburablóðrof (*Hemolytic disease of the fetus and newborn*, FNB) stafar af eyðingu rauðkorna fósturs/nýbura vegna mótefna frá móður með tilheyrandi blóðleysi og/eða hækkun bilirúbíns hjá fósturi/barni. Alvarlegustu afleiðingar FNB eru fósturbjúgur á

meðgöngu (*hydrops fetalis*) og kjarnagula (*kernicterus*) hjá nýbura.⁵ Um miðja síðustu öld var FNB algengur sjúkdómur og fyrir árið 1945 létust 50% allra fóstura sem voru með sjúkdóminn.⁶ Eftir að orsök sjúkdómsins varð ljós urðu miklar framfarir í meðferð og mæðravernd⁷ og nú eru alvarlegir fylgikvillar og dauðsföll af völdum FNB og kjarnagula sjaldséð á Íslandi.

Lengst af voru mótefni gegn Rhesus D (RhD) mótefnisvaka á rauðkornum fósturs algengasta orsök FNB, en með tilkomu fyrirbyggjandi meðferðar gegn myndun anti-D ónæmisglóbúlíns er ABO-blóðflokkamisræmi nú algengasta orsökinn á Vesturlöndum.^{6,8} Mótefnaskimun í meðgöngu og fyrirbyggjandi meðferð með Rhesus D ónæmisglóbúlíni (RhIg) var innleidd á Íslandi árið 1969 (Rhesus varnir)⁹ og beinist að RhD-neikvæðum konum eftir fæðingu RhD-jákvæðs barns og ef hætta er á að blóðblöndun hafi orðið milli móður og fósturs í meðgöngu, til dæmis eftir fósturlát, legvatnsástungu eða áverka. Víða í nágrannalöndum okkar fá allar RhD-neikvæðar mæður auk þess RhIg á síðasta þriðjungu meðgöngu í fyrirbyggjandi skyni.¹⁰

Skimunarprófið *Direct antiglobulin test* (DAT, einnig kallað Coombs-próf) greinir mótefni bundin við rauð blóðkorn.¹¹ Notkun þess var fyrst lýst af Coombs og félögum árið 1946.¹² Á Íslandi er DAT gert á nafla-

Fyrirspurnir:
Anna Margrét
Halldórsdóttir,
annamha@landspitali.is

Greinin barst
23. október 2015,
samþykkt til birtingar
13. maí 2016.

Höfundar hafa
útfyllt eyðublað um
hagsmunatengsl.

Tafla I. Fjöldi og niðurstöður allra DAT-prófa sem gerð voru á árunum 2005-2012.

Ár	Jákvæð (fjöldi barna)	Neikvæð	Alls	Hlutfall jákvæð (%)
2005	51 (40)	729	780	6,5
2006	62 (50)	851	913	6,8
2007	50 (43)	822	872	5,7
2008	63 (56)	982	1045	6,0
2009	59 (50)	963	1022	5,8
2010	71 (57)	785	856	8,3
2011	46 (38)	762	808	5,7
2012	58 (49)	741	799	7,3
Alls	460 (383)	6635	7095	6,5

strengsblóði frá öllum nýburum RhD-neikvæðra mæðra og einnig nýburum kvenna sem greinst hafa með klínískt mikilvæg rauðkornamótefni á meðgöngu. Einnig er DAT gert á blóðsýni úr nýbura í völdum tilfellum, til staðfestingar á jákvæðu prófi eða til greiningar ef naflastrengssýni var ekki rannsakað. Prófið hefur mikið gildi fyrir rannsóknir á mótefnamiðluðu blóðrofi í nýburum og börn með jákvætt DAT fá almennt meðferð við nýburagulu við lægri skilmerki en önnur.¹³ Ekki fá þó allir nýburar með jákvætt próf klíniska gulu og jákvætt DAT telst áhættuþáttur fyrir FNB en ekki örugg greining.¹⁴ Hafi móðir fengið RhIg-gjöf á meðgöngu greinast allt að 15% nýbura með jákvætt próf vegna flutnings mótefna yfir fylgju.¹⁵

Markmið þessarar rannsóknar var að kanna algengi jákvæðs DAT-prófs hjá nýburum á Landspítala á árunum 2005-2012, orsakir og klínískar afleiðingar fyrir fóstur/nýbura. Þessum upplýsingum hefur ekki verið safnað áður hér á landi.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og lýsandi. Tilskilin leyfi fengust frá Siðanefnd Landspítalans (nr. 41/2012), framkvæmdastjóra lækningar á LSH og Persónuvernd (nr. 2012111300HGK). Niðurstöður voru unnar úr gögnum frá tölvukerfi Blóðbankans (ProSang), úr rafrænu sjúkaskrákerfi Landspítalans (Sögu) og pappírsskrám frá Blóðbanka, Barnaspítala Hringins og kvennadeild Landspítalans.

Rannsóknarhópurinn var nýburar sem greindust með jákvætt DAT samkvæmt gögnum Blóðbankans á 8 ára tímabili, 2005-2012. Nýburar voru skilgreindir sem börn yngri en eins mánaðar gömul. Skrá yfir öll DAT-próf sem voru framkvæmd í Blóðbankanum á þessu ákveðna tímabili var unnin úr tölvukerfi Blóðbankans (ProSang). Einstaklingar sem ekki töldust nýburar eða voru með neikvætt DAT voru útilokaðir frá rannsókninni. Úr ProSang fengust einnig upplýsingar um blóðflokk, dagsetningar prófs, líklega orsök jákvæðs prófs og hvort einstaklingar hefðu fengið blóðgjöf eða -skipti. Til þess að sannreyna áreiðanleika tölvugagna voru niðurstöður DAT fyrir árin 2010-2012 borin saman við pappírsskrár Blóðbankans.

Nafni og kennitölu móður hvers nýbura var flett upp í Þjóðskrá. Úr tölvukerfi Blóðbankans fengust upplýsingar um blóðflokk móður, rauðkornamótefni og blóðinngjafir fyrir meðgöngu.

Tafla II. ABO-blóðflokkur móður og barns í rannsóknarhópnum.

ABO blóðflokkur barns	ABO blóðflokkur móður					
	A	AB	B	O	X*	Alls
A	17	0	1	218	1	237
AB	2	0	3	0	0	5
B	0	0	2	59	1	62
O	3	0	4	19	0	26
X*	13	1	4	35	0	53
Alls	35	1	14	331	2	383

*blóðflokkur óþekktur

Úr mæðraskrá og barnablöðum einstaklinga í úrtakinu voru skráðar upplýsingar um meðgöngulengd, fæðingarþyngd, fæðingarmáta, ljósameðferð og bilirúbín-blóðgildi. Frekari upplýsingar um meðferð og afdrif barna fengust úr rafrænu sjúkaskrárkerfi Landspítalans.

Úr Landsskrá fæðinga fengust upplýsingar um fjölda fæðinga á kvennadeild Landspítala á rannsóknartímabilinu. Upplýsingar um fjölda fæðinga á Íslandi þau ár sem rannsóknin náði til voru fengnar á vef Hagstofu Íslands.

Upplýsingar voru skráðar í Excel-töflureikni sem var notaður við úrvinnslu, uppsetningu gagna og útreikninga. Niðurstöður eru birtar sem meðaltöl ± staðalfrávik (miðgildi, spönn) nema annað sé tekið fram. Samanburður á milli hópa var gerður með óþróðu t-prófi fyrir samfelldar breytur og Fisher's exact prófi fyrir nafnabreytur.

Niðurstöður

Rannsóknarhópurinn mynduðu 383 nýburar sem fæddust á árunum 2005-2012 og voru með jákvætt DAT samkvæmt skráningu í tölvukerfi Blóðbankans, 194 drengir (50,6%) og 189 stúlkur (49,4%). Stærsti hluti hópsins fæddist á fæðingadeild Landspítala en 11 nýburar fæddust utan höfuðborgarsvæðisins. Meðgöngulengd var að meðaltali 276 ± 15 dagar (miðgildi 279, spönn 167-296 dagar), eða að meðaltali 39 vikur og 3 dagar ± 2 vikur og 1 dagur (39 vikur og 5 dagar, frá 23 vikum og 6 dögum til 42 vikna og 2 daga). Fæðingarþyngd var 3495 ± 615 g (3523 g, 585-5345 g). Í hópnum fæddust 270 (70,5%) um leggöng, 79 (20,6%) með keisaraskurði, 31 (8,1%) með hjálp sogklukku/tangar en þrjú börn (0,8%) voru andvana fædd. Andlát þeirra voru ótengd mótefnamyndun en eitt þeirra lést vegna sýkingar, hjá öðru var naflastrengur vafinn um háls og hjá því þriðja var dánarorsök óljós. Fjöldi mæðra var 344; tvær konur áttu þrjú börn, 37 áttu tvö börn og 303 áttu eitt barn í rannsóknarhópnum.

Samtals voru gerð 7095 DAT-próf á nýburum á rannsóknartímabilinu, eða á bilinu 780-1045 árlega (tafla I). Af þessum 7095 prófum reyndust 460 vera jákvæð (6,5%). Þessi 460 próf voru gerð á 383 börnum, en fyrir 77 þeirra voru gerð tvenn próf, það seinna til staðfestingar á því fyrra. Prófið var ýmist gert á naflastrengsblóðsýni eða blóðsýni úr nýbura, og stundum hvoru tveggja. Fyrsta jákvæða DAT-próf var í 219 tilfellum (57,2%) naflastrengs-sýni (59 síðar staðfest með blóðsýni) og í 164 tilfellum (42,8%) blóðsýni (18 síðar staðfest með öðru blóðsýni).

Tafla III. Orsök jákvæðra DAT-prófa hjá nýburum árin 2005-2012.

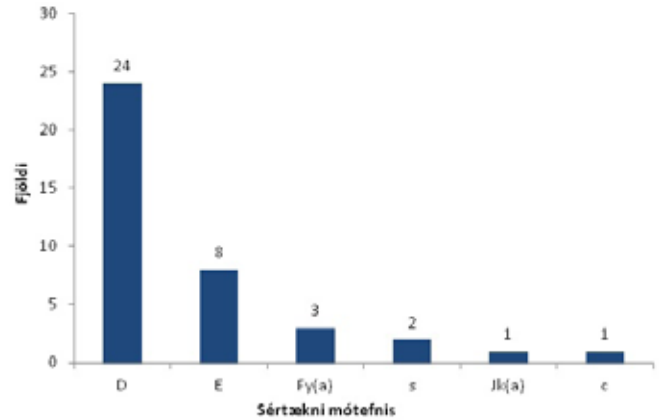
Ár	Rauðkorna- mótefni gegn A eða B	Önnur rauðkorna- mótefni en anti-A/-B	Bæði anti-A/-B og önnur rauðkorna- mótefni	Orsök óljós	Heildar- fjöldi
2005	35	4	1	0	40
2006	32	11	4	2	49
2007	30	10	1	3	44
2008	41	12	3	0	56
2009	36	12	1	1	50
2010	41	14	1	1	57
2011	29	7	1	1	38
2012	38	8	3	0	49
Alls	282	78	15	8	383

Í langflestum tilfellum (86,4%) var móðir barna í rannsóknarhópi í O-blóðflokki (tafla II). Algengasta blóðflokkasamsetningin var móðir í blóðflokki O sem gekk með barn í blóðflokki A (56,9%) en næstalgengast var móðir í flokki O sem gekk með barn í flokki B (15,4%). Í 53 tilfellum hafði ekki tekist að blóðflokka barn þegar DAT var gert og í tveimur tilvikum var blóðflokkur móður óþekktur. DAT á naflastrengssýni er staðalrannsókn hjá nýburum RhD-neikvæðra mæðra og mæðra með rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B á meðgöngu. Í rannsóknarhópnum var um helmingur (51,4%) mæðranna RhD-neikvæður, tæpur þriðjungur (29,0%) mæðranna hafði þekkt rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B á meðgöngu en 16,2% voru bæði RhD-neikvæðar og með rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B. Hjá rúmum þriðjungum hópsins (35,3%) voru mæður hvorki RhD-neikvæðar né með þekkt rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B.

Í langflestum tilfellum, alls 282 (73,6%), var líkleg orsök jákvæðs DAT ABO-misræmi á milli móður og barns (tafla III). Í 78 (20,4%) tilfella var orsökinn rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B hjá móður, hjá 15 (3,9%) var um að ræða bæði ABO-misræmi og rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B, en hjá 8 börnum, eða 2,1%, var orsök óþekkt. Í öllum þeim 15 tilfellum þar sem bæði var um ABO-misræmi og rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B að ræða var mótefnið með sértækni gegn Rhesus-mótefnavaka (10 með

Tafla IV. Meðhöndlun nýbura með jákvætt DAT-próf á rannsóknartímanum.

Ár	Ljós- meðferð	Blóð- gjöf	Blóð- skipti	Engin	Hlutfall barna sem fékk meðferð (%)
2005	19	0	0	21	47,5
2006	24	1	1	24	50,0
2007	22	0	4	20	52,4
2008	27	1	1	29	48,2
2009	27	1	2	21	56,3
2010	30	1	0	27	52,6
2011	14	0	0	24	36,8
2012	15	1	0	31	34,0
Alls	178	5	8	197	47,6



Mynd 1. Sértækni rauðkornamótefna annarra en anti-A/-B þegar aðeins eitt mótefni var til staðar hjá móður nýbura með jákvætt DAT-próf.

anti-D, 5 með anti-E). Í þeim tilfellum þar sem um anti-D, auk anti-A/-B, var að ræða hafði móðir fengið fyrirbyggjandi RhIg á meðgöngu. Í þeim tilfellum þar sem móðir myndaði bæði anti-A og anti-E var ýmist talið að jákvætt próf væri vegna anti-A (n=1) eða vegna anti-E (n=4). Þegar ABO-blóðflokkamisræmi olli jákvæðu DAT var algengast að móðir í blóðflokki O gengi með barn í blóðflokki A, en sú var raunin í 203 (72,0%) tilfella. Í 59 (20,9%) tilfella var móðir í blóðflokki O og barn í blóðflokki B. Samtals var móðir í blóðflokki O í 98,2% allra tilfella þar sem jákvætt DAT stafaði af ABO-misræmi. Í þeim þremur tilfellum sem móðir var ekki í blóðflokki O var barnið í blóðflokki AB.

Rauðkornamótefni frá móður, önnur en anti-A/-B, voru orsök jákvæðs DAT hjá 78 nýburum á tímabilinu. Tíu mæður áttu tvö börn í þessum hópi svo fjöldi mæðra með rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B var 68. Hjá 39 börnum greindist aðeins eitt mótefni hjá móður, hjá 32 greindust tvö mótefni, en þrjú eða fjögur mótefni greindust í 7 tilfellum. Þar sem eitt mótefni greindist var oftast um anti-D (n=24, 61,5%) að ræða en næstalgengasta staka mótefnið var anti-E (n=8, 20,5%) (mynd 1). Algengasta samsetning þegar um mótefni gegn tveimur mótefnavökum var að ræða var anti-c með anti-E (n=18), eða anti-c með anti-D (n=5), en aðrar samsetningar voru sjaldgæfari. Hjá 7 nýburum greindust þrjú eða fjögur mótefni í 6 mismunandi samsetningum, en anti-D var til staðar hjá öllum nema einu tilfelli. Af 68 mæðrum með rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B höfðu 15 (22,1%) fengið blóðgjöf fyrir meðgöngu. Mæður nýbura með jákvætt DAT af öðrum sökum (til dæmis ABO-misræmi) höfðu marktækt sjaldnar fengið blóðgjöf fyrir meðgöngu, eða 13 af 276 konum (4,7%) (P<0,0001). Í 5 af 7 tilfellum (71,4%) þar sem fleiri en eitt rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B greindust hafði móðir fengið blóðgjöf fyrir meðgöngu.

Í engri meðgöngu í þessari rannsókn var framkvæmd blóðgjöf til fósturs um naflastreng vegna teikna um alvarlegt blóðrof. Nægilegar upplýsingar um meðferð nýbura voru til staðar fyrir 376 börn af 383 í rannsóknarhópnum en af þeim fengu 179 (47,6%) einhvers konar meðferð yfir rannsóknartímabilið (tafla IV). Hefðbundin meðferðarúrræði eru ljósameðferð, blóðgjöf og blóðskipti. Algengasta meðferðin var ljósameðferð og var hún veitt 178 börnum (47,3%), en af þeim fengu þrjú börn til viðbótar blóðgjöf,

Tafla V. Nýburar í rannsóknarhópnum sem voru meðhöndlaðir með blóðskiptameðferð.

Tilfelli	Fæðingarár	Rauðkorna-mótefni	Meðgöngu-lengd (dagar)	Serum bilirúbin ($\mu\text{mol/L}$)		Ljósameðferð		Blóðgjöf	Blóðskipti
				Hæsta gildi	Aldur barns*	Aldur barns**	Lengd (dagar)		Aldur barns**
1	2006	Anti-c, E	266	252	1	0	4	nei	1
2	2007	Anti-D	256	161	0	1	4	nei	1
3	2007	Anti-A	281	420	3	3	4	nei	3
4	2007	Anti-D	265	300	1	1	5	nei	1
5	2007	Anti-B	276	317	1	1	2	nei	1
6	2008	Anti-B	287	393	1	1	3	nei	1
7	2009	Anti-D	273	326	2	2	4	já	2
8	2009	Anti-D	273	235	0	1	4	nei	1

*Aldur barns í dögum eftir fæðingu þegar hæsta gildi bilirúbins mældist. **Aldur barns í dögum eftir fæðingu við upphaf meðferðar.

sjö einnig blóðskipti og eitt barn fékk allt þrennt; ljósmeðferð, blóðgjöf og blóðskipti. Orsök jákvæðs DAT hjá þeim 168 börnum sem fengu eingöngu ljósmeðferð var í 79,6% tilvika ABO-blóðflokkmisræmi en rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B í 18,6% tilvika. Hæsta gildi serum bilirúbíns fyrir eða á meðan ljósmeðferð stóð var skráð fyrir 162 börn og var að meðaltali $245 \mu\text{mol/L} \pm 70 \mu\text{mol/L}$ ($251 \mu\text{mol/L}$, $91\text{--}465 \mu\text{mol/L}$). Hæsta gildi mældist á fyrsta til 10. sólarhring eftir fæðingu en oftast eftir tvo sólarhringa. Ljósmeðferð hófst oftast eftir einn ($n=63$) eða tvo ($n=46$) sólarhringa frá fæðingu en í sumum tilfellum strax á fyrsta sólarhring ($n=22$). Börn með jákvætt DAT vegna rauðkornamótefna annarra en anti-A/-B fengu marktækt lengri ljósmeðferð en börn með ABO-misræmi sem orsök jákvæðs prófs ($3,1 \pm 2,1$ dagar á móti $2,4 \pm 1,3$, $P<0,05$).

Alls fengu 12 börn blóðgjöf en af þeim fengu 7 börn blóð vegna annarra ástæðna en blóðrofs, svo sem vegna skurðaðgerða eða tíðrar blóðsýnatöku og falla þau ekki undir þennan flokk. Á tímabilinu fengu því 5 börn blóðgjöf vegna FNB. Þrjú börn höfðu mótefni gegn RhD, eitt gegn c/E og eitt hafði anti-B. Öll börn fyrir utan eitt fengu ljósmeðferð fljótlega eftir fæðingu en þurftu síðar blóðgjöf vegna lágs blóðrauðagildis við tveggja til fjögurra vikna aldur.

Alls fengu 8 börn í rannsóknarhópnum blóðskiptameðferð (tafla V) og voru þau öll fædd á árunum 2006–2009. Um var að ræða ABO-blóðflokkmisræmi hjá þremur nýburum en Rhesus- rauðkornamótefni hjá 5. Vitað var um mótefnamyndun á meðgöngu hjá þessum 5 mæðrum og voru þær í viðeigandi eftirliti. Hjá þremur greindist marktæk hækkun á mótefnastyrk á meðgöngu (tilfelli #1, #2 og #7) en ekki hjá hinum tveimur (tilfelli #4 og #8). Hjá mæðrum þriggja barna (tilfelli #2, #4 og #7) var fæðing framkölluð vegna teikna um blóðrof hjá fósturi. Hjá einni var framkölluð fæðing vegna gallteppu, eitt barn fæddist með bráðakeisaraskurði vegna tepptra hriða af völdum misræmis fósturs og grindar, en þrjú fæddust með eðlilegri fæðingu. Öll börnin fóru í ljósmeðferð fyrir og/eða eftir blóðskiptin.

Af nýburum með jákvætt DAT vegna rauðkornamótefna annarra en anti-A/-B fengu 52,6% meðferð en 49,1% þeirra þar sem um ABO-blóðflokkmisræmi var að ræða. Hlutfallslega fleiri fengu meðferð vegna anti-B (62,9%) en vegna anti-A (45,2%) ($P<0,05$). Meðgöngulengd við fæðingu var marktækt styttri ($272,3 \pm 18,4$ á móti $279,9 \pm 10,0$ dagar) og fæðingarþyngd lægri ($3390,9$

$\pm 654,9$ á móti $3586,4 \pm 573,2$ g) hjá nýburum sem fengu meðferð samanborið við þá sem ekki fengu meðferð ($P<0,001$). Eins og áður segir fékk ekkert fóstur blóðgjöf um naflastreng (*intrauterine transfusion*) í rannsóknarhópnum á rannsóknartímabilinu.

Umræða

Hlutfall jákvæðra DAT-prófa hjá nýburum á tímabilinu var 6,5%. Þetta hlutfall er litlu lægra en í rannsókn sem gerð var árið 2000 í Kaliforníu, en þar var hlutfall jákvæðra prófa 7,9%.¹⁶ Í þeirri rannsókn var DAT gert hjá börnum allra kvenna sem voru í blóðflokki O eða voru RhD-neikvæðar. Hér á landi er venjan að gera DAT ef móðir er RhD-neikvæð eða ef rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B hafa greinst hjá móður á meðgöngu. Áhugavert er að hlutfall jákvæðra prófa var hærra í Kaliforníu þar sem skilyrði fyrir framkvæmd prófs eru rýmri en hér á landi. Sú staðreynd að algengasta ástæða jákvæðs DAT-prófs í þessu rannsóknarþýði var ABO-blóðflokkmisræmi gæti bent til vangreiningar á jákvæðu DAT vegna ABO-misræmis á Íslandi þar sem ekki er reglan að prófa nýbura allra mæðra í blóðflokki O. Í annarri rannsókn sem gerð var á Nýja-Sjálandi árið 2001 á 660 nýburum höfðu aðeins 3,5% jákvætt DAT.¹⁴ Lægra hlutfall jákvæðra prófa í þeirri rannsókn má líklega skýra með því að þar var DAT gert hjá öllum nýburum sem lagðir voru inn á sængurdeild, óháð blóðflokksamsetningu móður og barns.

Rhesus-varnir hafa fækkað til muna meðgöngum með anti-D mótefnamyndun bæði hérlendis og erlendis. Rannsókn á greiningum blóðflokkmótefna í meðgöngu á Íslandi árin 1970–1984 sýndi greinilega lækun á tíðni anti-D-mótefnamyndunar hjá Rhesus D-neikvæðum konum á rannsóknartímanum.⁹ Í okkar rannsóknarhóp greindist þó anti-D mótefni í 46,2% tilfella þar sem jákvætt DAT stafaði af rauðkornamótefni öðru en anti-A/-B. Þetta er talvert hærra hlutfall anti-D mótefna en í Bandaríkjunum þar sem ráðlagt er að gefa öllum RhD-neikvæðum mæðrum fyrirbyggjandi RhIg bæði á síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu⁸. Þetta vekur upp þá spurningu hvort rétt væri að taka upp sams konar stefnu og í Bandaríkjunum, Bretlandi og víðar og gefa reglubundið RhIg á miðri meðgöngu í þeim tilgangi að lækka tíðni anti-D mótefnamyndunar. Sú ráðstöfun myndi reyndar líklega leiða til fjölgunar á falsk-jákvæðum DAT-prófum samkvæmt nýlegri rannsókn frá Ástralíu. Innleiðing reglubundins fyrirbyggjandi RhIg á

meðgöngu í þeirri rannsókn fjölgaði jákvæðum DAT- prófum nýbura umtalsvert og var skýringin talin óvirkur flutningur anti-D mótefnis yfir fylgju til fósturs.¹⁷

Áhugavert var að yfir 20% mæðra nýbura með jákvætt DAT-próf vegna rauðkornamótefna annarra en anti-A/-B höfðu fengið blóðgjöf fyrir meðgöngu en aðeins tæp 5% mæðra annarra barna í rannsókninni. Þetta kemur heim og saman við þá staðreynd að þótt parað sé fyrir helstu mótefnisvökum við blóðgjöf getur næming fyrir öðrum mótefnisvökum átt sér stað.¹⁸ Anti-Kell (K) er sérstakt í þessu samhengi en bandarísk rannsókn sýndi að 2/3 kvenna með það mótefni höfðu sögu um fyrri blóðgjöf.¹⁹ Í okkar rannsókn hafði aðeins ein af fjórum konum með Kell-mótefni sögu um blóðgjöf, en lægra hlutfall má skýra með því að hér á landi er konum á barneignaraldri gefið Kell-neikvætt blóð samkvæmt verklagi Blóðbankans. Í ljósi þessara niðurstaðna má velja því fyrir sér hvort rétt væri að gefa konum á barneignaraldri rauðkornaeyningu sem væru samræmanlegar hvað varðar fleiri mótefnavaka til þess að forðast næmingu gegn þeim.

Af þeim nýburum sem voru með jákvætt DAT vegna anti-A fengu 45,2% meðferð en marktækt herra hlutfall þeirra sem voru með anti-B, eða 62,9%. Af þeim börnum sem fengu blóðskipti var eitt tilfelli vegna anti-A en tvö vegna anti-B þó svo að 3,5 sinnum fleiri tilfelli ABO-blóðflokkamisræmis hafi greinst hjá börnum í blóðflokki A. Þetta bendir til þess að anti-B mótefni hafi almennt alvarlegri afleiðingar í för með sér en anti-A og samrýmist sú ályktun niðurstöðum annarra rannsókna.²⁰ Nýburar mæðra með rauðkornamótefni önnur en anti-A/-B fengu marktækt lengri ljósamedferð en aðrir nýburar. Þessi börn voru 80,0% þeirra sem fengu blóðgjöf og 62,5% þeirra sem fóru í blóðskipti, þrátt fyrir að vera aðeins 20,4% alls rannsóknarhópsins. Þetta er í samræmi við þá almennu skoðun að ABO-blóðflokkamisræmi valdi vægari tilfellum af FNB samanborið við önnur rauðkornamótefni.^{5, 21}

Athygli vekur að af þeim 8 nýburum sem þurftu blóðskipti var jákvætt DAT í þremur tilfellum vegna ABO-blóðflokkamisræmis, en eins og áður hefur komið fram er almennt talið að anti-A og anti-B mótefni valdi vægari FNB en Rhesus-mótefni. Hjá þessum þremur börnum var DAT ekki gert fyrr en við 1-3 daga aldur en ekki við fæðingu. Hefði DAT verið gert strax eftir fæðingu og hækkun á bilirúbíngildum nýburans greinst í kjölfarið, hefði ljósamedferð getað hafist fyrr og hugsanlega hefði verið komist hjá blóðskiptamedferð. Þetta styður þá hugmynd að gera eigi DAT á naflastrengsblóði barna allra kvenna í O-blóðflokki líkt og tíðkast í sumum löndum.^{22, 23} Kanadísk rannsókn birt 2006 benti til hárrar tíðni endurinnlagna nýbura vegna gulu og alvarlegs FNB, oftast vegna ABO-misræmis, og að þörf væri á aðgerðum til þess að bæta tímanlega greiningu nýburagulu.²⁴ Hins vegar er notkun DAT-prófs á naflastrengsblóði sem skimmtæki hjá öllum mæðrum í O-blóðflokki ekki óumdeild þar sem þessi aðferð hefur takmarkað forspárgildi fyrir FNB og hefur kostnað í för með sér.²⁵ Þó er mikilvægt að koma upp skilvirku kerfi til þess að spá fyrir um og/eða greina snemma nýburagulu af völdum blóðrofs þar sem mæður og nýburar eru að jafnaði útskrifuð af fæðingardeild innan við sólarhring frá fæðingu og erfitt getur verið að greina gulu út frá húðlit barnsins eftir útskrift.

Eftir að farið var að nota ljósamedferð í auknum mæli hefur blóðskiptamedferðum fækkað til muna og hafa blóðskipti ekki verið gerð á nýbura hér á landi síðan árið 2009. Hugsanleg skýring er bætt eftirlit á meðgöngu og tímanlegt inngrip ef merki eru um alvarlegt blóðrof. Enn fremur tíðkaðist áður fyrr að meðhöndla börn með alvarlegt blóðrof frekar með blóðskiptum en ljósum, því blóðskipti minnkuðu áframhaldandi blóðrof og þar með líkur á því að börnin þyrftu blóðgjöf síðar. Hin seinni ár hafa börn með alvarlegt blóðrof hins vegar fremur verið meðhöndluð með kröftugri ljósamedferð og þannig reynt að forðast blóðskipti. Aðrir meðferðarkostir en blóðskipti hafa verið reyndir, og rannsóknir hafa sýnt að fyrirbyggjandi ónæmisglóbúlínamedferð hjá nýburum með FNB getur dregið úr lengd ljósamedferðar og sjúkráhúsdvalar, þó ekki hafi verið sýnt fram á að slík meðferð dragi úr þörf á blóðskiptamedferð.^{26, 27} Einn nýburi með FNB hefur verið meðhöndlaður með háskammta ónæmisglóbúlíni á Íslandi svo vitað sé. Þó fækkun blóðskipta sé vissulega jákvæð þróun leiðir hún óhjákvæmilega af sér færri tækifæri til þjálfunar starfsfólks Landspítala í framkvæmd blóðskipta. Með minnkandi reynslu eykst áhættan við meðferð og einnig er hugsanlegt að lækna veigri sér við að beita henni. Ekki eru til íslenskar klínískar leiðbeiningar um blóðskiptamedferð nýbura en erlendar leiðbeiningar eru hafðar til hliðsjónar. Gagnlegt væri að útbúa klínískar leiðbeiningar sem taka mið af fyrri reynslu, aðstæðum og öðrum verklagsreglum hér á landi.

Niðurlag

Helstu niðurstöður þessarar rannsóknar voru að meirihluti jákvæðra DAT-prófa á árunum 2005-2012 var vegna ABO-blóðflokkamisræmis og nánast helmingur þeirra barna þurfti meðferð, þar af þrjú blóðskiptamedferð. Í ljósi þessara niðurstaðna er rétt að hugleiða hvort gera ætti DAT-próf á naflastrengssýnum nýbura allra mæðra í blóðflokki O eða innleiða aðrar aðferðir til þess að greina nýburagulu snemma. Anti-D er algengara á meðgöngu hérlendis en víða erlendis þar sem reglubundin gjöf Rhlg á meðgöngu hefur verið innleidd. Stefnit er að innleiðingu á fyrirbyggjandi gjöf Rhlg á meðgöngu á Íslandi og verður gjöf Rhlg stýrt með sameindaerfðafræðilegri greiningu á RhD blóðflokki fósturs með blóðsýni frá móður svo einungis RhD neikvæðar mæður sem ganga með RhD jákvæð fóstur fá Rhlg. Blóðskiptamedferðir á nýburum vegna FNB voru fáar á rannsóknartímabilinu og má sennilega rekja það til bættrar greiningartækni, eftirlits og öflugri ljósamedferðar. Gagnlegt væri að gera séríslenskar klínískar leiðbeiningar um eftirlit og meðferð nýbura sem eiga á hættu á að fá FNB.

Þakkir

Guðrún Svansdóttir forstöðunáttúrufræðingur í Blóðbankanum og annað starfsfólk Blóðbankans fá sérstakar þakkir fyrir aðstoð við upplýsingaöflun. Starfsfólk skjalageymslu Landspítala í Vesturhlíð fær þakkir fyrir hjálp við leit að sjúkraskrá. Einnig fær Anna Haarde skrifstofustjóri á kvennadeild og starfsfólk kvennadeildar kærar þakkir fyrir veitta aðstoð.

Heimildir

- Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 2007; 21: 58-71.
- Harmening DM. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 5th ed. F.A. Davis Company, Filadelfíu, Bandaríkjunum 2005.
- Chen JY, Ling UP. Prediction of the development of neonatal hyperbilirubinemia in ABO incompatibility. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994; 53: 13-8.
- Petrides M, Stack G, Cooling L, Maes LY. *Practical Guide to Transfusion Medicine*. 2nd ed. AABB Pres, Bethesda, Maryland 2007.
- Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F83-F88.
- Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. *Transfusion* 2003; 43: 1661-6.
- Roberts IA. The changing face of haemolytic disease of the newborn. *Early Hum Dev* 2008; 84: 515-23.
- Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 272-5.
- Hellman-Erlingsson S. Greining blóðflokkaótefna hjá vanfærum konum og mæðrum á Íslandi 1970-1984. *Læknablaðið* 1986; 72: 321-9.
- Nordvall M, Dziegel M, Hegaard HK, Bidstrup M, Jonsbo F, Christensen B, et al. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion* 2009; 9: 2070-5.
- Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 504-7.
- Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. In-vivo isosensitisation of red cells in babies with haemolytic disease. *Lancet* 1946; 247: 264-6.
- Pediatrics A.A.o. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
- Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. 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: 341-7.
- Cortey A, Brossard Y. [Adverse effects and patient information]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(1 Suppl): 1S112-1S118.
- Madan A, Huntsinger K, Burgos A, Benitz WE. Readmission for newborn jaundice: the value of the Coombs' test in predicting the need for phototherapy. *Clin Pediatr* 2004; 43: 63-8.
- Dillon A, Chaudhari T, Crispin P, Shadbolt B, Kent A. Has anti-D prophylaxis increased the rate of positive direct antiglobulin test results and can the direct antiglobulin test predict need for phototherapy in Rh/ABO incompatibility? *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 40-3.
- Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Sem Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 207-14.
- McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 667-73.
- Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive, direct ABO blood group hetero-specific neonates. *J Pediatr* 2010; 157: 772-7.
- Daniels G, Poole J, De Silva M, Callaghan T, MacLennan S, Smith N. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfus Med* 2002; 12: 287-95.
- 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.
- Kaplan M, Na'amad M, Kenan A, Rudensky B, Hammerman C, Vreman HJ, et al. Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in blood group A or B infants born to group O mothers. *Pediatr* 2009; 123: e132-e137.
- Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006; 175: 587-90.
- Wainer S, Rabi J, Lyon M. Coombs' testing and neonatal hyperbilirubinemia. *CMAJ* 2007; 176: 972-3; author reply 973.
- Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 461-7.
- Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatr* 2011; 127: 680-6.

ENGLISH SUMMARY

Positive Coomb's test in newborns; causes and clinical consequences Summary of cases diagnosed in the Blood Bank in the years 2005 to 2012

Thordis Kristinsdóttir¹, Sveinn Kjartansson², Hildur Hardardóttir^{1,3}, Thorbjörn Jonsson⁴, Anna Margrét Halldórsdóttir⁴

Introduction: Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is caused by the destruction of fetal red blood cells due to red cell antibodies produced by the mother. HDFN can cause fetal hydrops during pregnancy or neonatal jaundice after birth. Direct Antiglobulin Test (DAT) detects antibodies bound to red cells and is a valuable test aiding in the diagnosis of HDFN. In Iceland DAT is routinely performed on cord blood or newborn blood samples if the mother is Rhesus D negative or has non-A/B red cell alloantibodies. The aim of this study was to investigate the causes and consequences of positive DAT in newborns in Iceland over a period of eight years.

Material and methods: The study population was infants diagnosed with a positive DAT in the Blood Bank in Iceland in the years 2005–2012. Relevant data on the blood group and antibody status of mother and child, blood transfusion and DAT results were retrieved from the Blood Bank information system ProSang. Birth records provided information on birth weight, gestational age and phototherapy. Health records from the Children's Hospital provided information on the management and fate of the newborn.

Results: Over the study period 383 newborns had a positive DAT result at the Blood Bank. In 73.6% of cases the underlying cause was ABO blood group mismatch between mother and infant, in 20.4% of cases the mother had non-A/B red cell alloantibodies, in 3.9% both of above factors were present, while in 2.1% the cause was unclear. A total of 179 (47.6%) children had neonatal jaundice that required treatment, of which 167 (93.3%) only needed phototherapy. Eight infants required exchange transfusion, five of these had Rhesus antibodies and three ABO blood group mismatch.

Conclusion: ABO blood group mismatch between mother and child was the most common cause for a positive DAT in neonates in Iceland in the years 2005–2012. Almost half of the neonates required treatment but usually phototherapy was sufficient. Rarely, blood transfusion or exchange transfusion was necessary in severe cases of ABO blood group mismatch or non-A/B red cell alloantibodies.

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ²Children's Hospital of Landspítali, ³Department of Obstetrics and Gynecology, Landspítali, ⁴The Blood Bank, Landspítali.

Key words: Coombs test, Direct Antiglobulin Test (DAT), Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN), ABO blood group mismatch, red cell alloantibodies, neonatal jaundice, exchange transfusion.

Correspondence: Anna Margrét Halldórsdóttir, annamha@landspitali.is