مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٧) العدد (١) ٢٠٢٣
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (7) No. (1) 2023

العلاقة بين عيار أضداد الزمرة الدموية ABO من النوع IgG وشدة الداء الانحلالي بتنافر الزمرة الدمويةِ ABO لدى حديثي الولادة إيجابيي اختبار DAT

د.سوزان الشمالي*
د. محمد أيمن عوامة**
محمد محفوض***

(تاريخ الإيداع 6/11/ 2022 – تاريخ النشر 16 / 1/ 2023)

□ ملخّص □

الهدف: معايرة الأضداد الوالدية IgG Anti-A\-B وارتباطها مع خضاب الدم وبيللروبين الدم غير المباشر، وإيجاد قيمة حدية cut-off لعيار الأضداد IgG قادرة على التنبؤ بالحاجة العلاجية لدى حديثي الولادة المصابين بالداء الانحلالي عند الوليد الناتج عن تنافر ABO.

تصميم الدراسة: دراسة حالة- شاهد مستقبلية، شملت عينة الدراسة ٤٠ حديث الولادة أصحاب الزمرة الدموية A أو B لأمهات زمرتهم الدموية O راجعوا قسم الحواضن بقصة يرقان ولادي و20 عينة شاهد لحديثي ولادة أصحاء متنافري الزمرة ABOِ مع أمهاتهم. تم ملأ استبيان الدراسة بعد أخذ الموافقات المستنيرة. ثم أجريت مقارنة عيار الأضداد الوالدية من النوع IgG بين مجموعتي العينة ABO-HDN والشاهد، وعلاقة عيار الأضداد مع خضاب وبيللروبين الدم غير المباشر والحاجة للمعالجة سواء الضوئية أو بتبديل الدم.

النتائج: كان عيار الأضداد الوالدية في مجموعة ABO-HDN أعلى بشكل هام احصائياً من مجموعة الشاهد (P-value<0.001). لم يكن لجنس حديث الولادة، الزمرة الدموية، ترتيب الحمل أي تأثير هام على حالة حديثي الولادة. وُجد ارتباط خطي إيجابي بين عيار الأضداد IgG وبيللروبين الدم غير المباشر (r=0.44, P-value <0.01) وارتباط خطي سلبي بين عيار IgG وخضاب الدم (r= -0.35, P-value <0.01).كانت القيمة الحدية للحاجة للمعالجة مساوية لعيار أضداد ١٢٨.

الكلمات المفتاحية: ABO-HDN ، عدم توافق الزمرة الدموية ABO ، عيار الأضداد IgG Anti-A\-B، اليرقان الولادي

* مدرس- قسم الطب المخبري- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية
** مدرس- قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية
*** طالب دراسات عليا (ماجستير)- قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٧) العدد (١) ٢٠٢٣
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (7) No. (1) 2023

Study of the relationship between ABO IgG Anti-A\-B and the severity of ABO hemolytic disease in DAT-positive newborns

Dr.Suzanne Alshemali*
Dr. Mohamad ayman AWAMA**
Mohamad Mahfood***

(Received 6/11/2022.Accepted 16/1/2023)

□ABSTRACT □

Aims: to study the titer of IgG Anti-A\-B and its correlation with newborns' hemoglobin and indirect bilirubin, and detect a cut-off value for IgG titer to predict the need for therapy in newborns with ABO hemolytic disease.

Study design: a prospective case-control study, including a sample of 40 newborns with blood type A or B to O blood type mothers who came to the pediatric section with neonatal jaundice, and 20 healthy ABO incompatible newborns as a control sample. The study form was filled out after the parents' acceptance. Then the IgG antibody titer was compared between the ABO-HDN and the control groups. The relationship of the antibody titer with hemoglobin and indirect bilirubin and the need for treatment (phototherapy or exchange transfusion) was assessed.

Result: the maternal IgG antibody titer in the ABO-HDN group was significantly higher than the control group (P-value<0.001). Newborns' gender, blood group and pregnancy number had no significant effect on their condition. There was a positive correlation between IgG antibody titer and indirect bilirubin (r=0.44, P-value <0.01), and a negative correlation between IgG antibody titer and newborn's hemoglobin (r= -0.35, P-value <0.01). The IgG titer cut-off of the need for treatment was 128.

KeywordsABO-HDN, ABO incompatibility, IgG Anti-A\-B titer, neonatal Jaundice

***Lecturer in Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

**** Lecturer in Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria.

***** MsC student in Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria.

المقدمة

الداء الانحلالي لدى حديثي الولادة Haemolytic Disease of the Neonates (HDN) حالة سريرية تتظاهر بالتدمير السريع لكريات حديثي الولادة الحمر نتيجة لوجود أضداد والدية خيفية موجهة ضد مستضدات على سطح هذه الكريات [١]. أصبح تنافر الزمرة الدموية ABO هو المسبب الرئيسي للداء الانحلالي لدى حديثي الولادة بعد اكتشاف الوقاية باستخدام Anti-D [٢]. تتراوح نسبة عدم توافق الزمرة الدموية ABO بين 15-٢٥% من مجمل الحمول، ونسبة حدوث ABO-HDN بين ١-٤%، وتتعلق هذه النسبة بعرق المجموعة السكانية المدروسة [٣].

تتضمن التظاهرات السريرية للداء الانحلالي بتنافر الزمرة الدموية ABO فقر الدم الولادي، والذي يتراوح بين المتوسط والشديد [4]. وارتفاع مبكر لقيم بيللروبين الدم غير المباشر والذي يمكن أن يتطور ليرقان نووي في الحالات الشديدة [5]، ونادراً يمكن أن يحدث إجهاض عفوي للجنين [6].

تعتبر IgG النوع الوحيد من الأضداد القادر على عبور المشيمة والارتباط بالمستضدات الموروثة على سطح الكريات الحمر وتدميرها عن طريق الجهاز الشبكي البطاني وظهور أعراض الداء الانحلالي [٧،٨].

بمراجعة الأدب الطبي، يوجد اختلاف في نتائج الدراسات حول الارتباط بين شدة انحلال الدم لدى حديث الولادة وعيار هذه الأضداد في بلاسما الأم. فبينما حدد العالم Owa JA وزملاؤه في دراستهم المجراة في نيجيريا عيار الأضداد ٦٤ كقيمة حدية للحاجة للمعالجة وتبديل الدم [٩]. اقترحت دراسات أخرى عيار الأضداد ٥١٢ كقيمة حدية للحاجة للمعالجة [٣] . وجد Kadri وزملاؤه بأن الولدان لأمهات لديهم عيار >٢٥٦ معرضين لخطر اليرقان 18 مرة أكثر من أقرانهم لأمهات لديهم عيار< ٢٥٦ [١٠]. على النقيض، وجدت بعض الدراسات عدم وجود ارتباط بين عيار الأضداد الوالدية IgG Anti-A\-B وحدوث الداء الانحلالي بتنافر ABO [١١].

تهدف دراستنا لدراسة العلاقة بين عيار الأضداد الوالدية IgG Anti-A\-B وشدة الداء الانحلالي بتنافر الزمرة الدموية ABO، كما تعكسها قيم الخضاب وبيللروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة والحاجة للمعالجة، كما تهدف الدراسة إلى تحديد قيمة حدية cut-off لعيار هذه الأضداد -في حال وجود هكذا علاقة-قادرة على التنبؤ بالحاجة للمعالجة وحدوث الداء الانحلالي لدى حديثي الولادة في سورية.

مجتمع الدراسة

تضمنت عينة الدراسة ٦٠ حالة حديث ولادة متنافري الزمرة الدموية ABO في مشفى التوليد والأطفال ومشفى تشرين الجامعي في مدينة اللاذقية في الفترة الزمنية بين ١ آذار و31 كانون الأول من العام ٢٠٢١. وكان اختبار مسح الأضداد المناعية غيرالمتوقعة Indirect Antiglobulin Test (IAT) سلبي لدى الأمهات.

قُسمت الحالات إلى مجموعتين: تتضمن مجموعة ABO-HDN ٤٠ حديث ولادة إيجابيي اختبار ضد الغلوبولين المباشر (كومس) Direct Antiglobulin Test (DAT) وظهر لديهم اليرقان، ومجموعة شاهد تتضمن ٢٠ حديث ولادة أصحاء سلبيي اختبار DAT.

تضمنت معايير الإستبعاد: (١) الانحلال العائد لتنافر زمر دموية أخرى (Rh-D,E,..etc) وشذوذات الكريات الحمر (عوز G6PD،التلاسيميا، وأمراض أخرى)، (٢) وجود إنتان مرافق لدى حديث الولادة أو قيمة البروتين الارتكاسي C CRP>5، (٣) عمر حمل <٣٥ أسبوعاً.

عينات الدم

جمعت عينات محيطية لحديث الولادة على أنابيب EDTA لإجراء اختبار DAT وتنميط الزمرة الدموية. في حال إيجابية اختبار DAT، تم جمع 5 مل دم وريدي من الأمهات على أنابيب EDTA لإجراء اختبار مسح الأضداد وتحديد عيار الأضداد الوالدية IgG.

المواد والطرائق

اختبار ضد الغلوبولين البشري المباشر(كومس): استُخدمت بطاقات هلام AHG (شركة Biorex) تم تحضير معلق 0.8% من كريات حمر حديث الولادة في المصل الفيزيولوجي، تلاها إضافة ٥٠ µl من المعلق إلى بئر بطاقة الهلام، ثم ثُفلت البطاقة لمدة ١٠ دقائق بسرعة ٢٠٠٠ دورة/دقيقة، وتم قراءة النتيجة وفقاً لتعليمات المصنع.

عيار الأضداد الوالدية IgG Anti-A\-B بطريقة التراص في الهلام IAT gel test: استُخدمت بطاقات الهلام في عملية المعايرة، تمت إضافة ١٠٠ µl من بلازما الأم إلى 100 µl من مادة 2-mercapto ethanol 0.1M (2-ME) انتاج شركة (Sigma Aldrich-USA)، تلاها عملية حضن لمدة ٤٥ دقيقة في درجة حرارة 37°C، ثم أجريت تمديدات مضاعفة serial double dilutions للبلازما المعالجة بعد الحضن، ثم تم إضافة 25 µl من البلازما المعالجة مع 50 µl من معلق الكريات الحمر 0.8% إلى بئر بطاقة الهلام وحُضنت البطاقة لمدة 15 دقيقة في الدرجة 37°C، ومن ثم ثُفلت بطاقة الهلام وتم قراءة نتائج التراص مجهرياً وعيانياً.

الدراسة الإحصائية

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية النسخة 24 لتحليل البيانات Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)، استُخدم اختبار Shapiro-walk لدراسة توزع البيانات، استخدم اختبار Independent T-test لتحليل البيانات ذات التوزع الطبيعي، واختبارات Mann Whitney U test، كاي مربع، فيشر لتحليل البيانات ذات التوزع غير الطبيعي، اختبار Wilcoxon rank للمقارنة بين المجموعات. تم استخدام معامل الارتباط سبيرمان لتحديد العلاقة بين عاملين فئويين، ومنحنى ROC لدراسة فعالية التشخيص، واعتبرت قيمة P-value أقل من ٠.٠٥ ذات أهمية إحصائية.

النتائج

بدراسة العلاقة بين جنس حديث الولادة وحدوث ABO-HDN، ظهر لدينا الجدول التالي:

الجنس	ABO-HDN	Control	P-value*
ذكر	٢٥	12	0.851
أنثى	١٥	8	

*Chi-square Test

الجدول رقم (١): دراسة العلاقة بين جنس حديث الولادة وحدوث ABO-HDN

وكانت نتيجة P-value>0.05 ولذلك لم نجد علاقة هامة إحصائياً بين جنس حديث الولادة واحتمالية حدوث ABO-HDN.

وبدراسة العلاقة بين الزمرة الدموية لحديث الولادة وحدوث ABO-HDN، ظهر لدينا الجدول التالي

الزمرة الدموية	ABO-HDN	Control	P-value*
A	23	13	0.576
B	17	7	

الجدول رقم (٢): دراسة العلاقة بين زمرة حديث الولادة الدموية وحدوث ABO-HDN

وكانت نتيجة P-value>0.05 ولذلك لم نجد علاقة هامة إحصائياً بين زمرة حديث الولادة واحتمالية حدوث ABO-HDN.

وبدراسة العلاقة بين رقم الحمل وحدوث ABO-HDN، ظهر لدينا الجدول التالي:

الحمل	ABO-HDN	Control	P-value*
الحمل الأول	١٣	١٠	٠.١٨٩
حمول سابقة	٢٧	١٠	

*Chi-square Test

الجدول رقم (٣): دراسة العلاقة بين رقم الحمل وحدوث ABO-HDN

وكانت نتيجة P-value>0.05 ولذلك لم نجد علاقة هامة إحصائياً بين رقم الحمل واحتمالية حدوث ABO-HDN.

وبدراسة العلاقة بين وجود سوابق إصابة عائلية وحدوث ABO-HDN، ظهر لدينا الجدول التالي

سوابق عائلية	ABO-HDN	Control	P-value*
توجد	17	20	0.000
لا توجد	23	0	

* Fisher Exact test

الجدول رقم (٤): دراسة العلاقة بين رقم الحمل وحدوث ABO-HDN

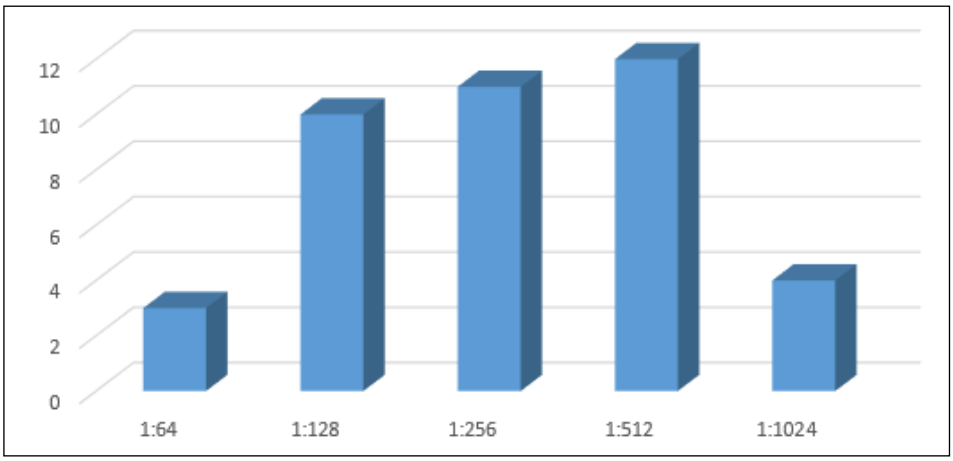
وكانت نتيجة P-value<0.05 ولذلك نجد علاقة هامة إحصائياً بين وجود سوابق إصابة عائلية واحتمالية حدوث ABO-HDN.

بُينت نتائج عيار الأضداد بطريقة التراص في الهلام Gel IAT test في الجدول رقم (٥):

العيار	عدد الحالات (n=40)	النسبة المئوية
٦٤	٣	%٧.٥
١٢٨	١٠	%٢٥
٢٥٦	١١	%٢٧.٥
٥١٢	١٢	%٣٠
١٠٢٤	٤	% ١٠
المجموع	٤٠	%١٠٠

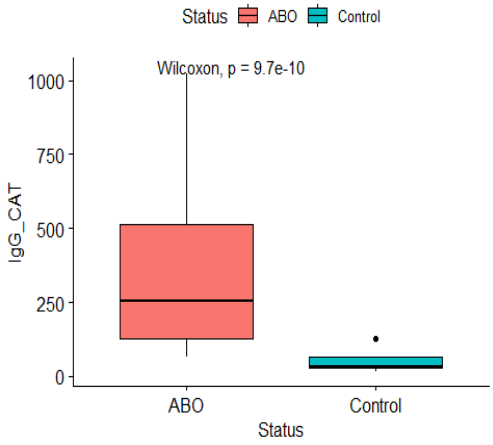
الجدول رقم (٥): نتائج عيار الأضداد IgG Anti-A\-B بطريقة التراص في الهلام

كان العيار الأكثر تكراراً ٥١٢ لدى ١٢ لدى الأمهات بنسبة (٣٠%) متبوعاً بالعيار 256 لدى 11بنسبة (٢٧.٥%).



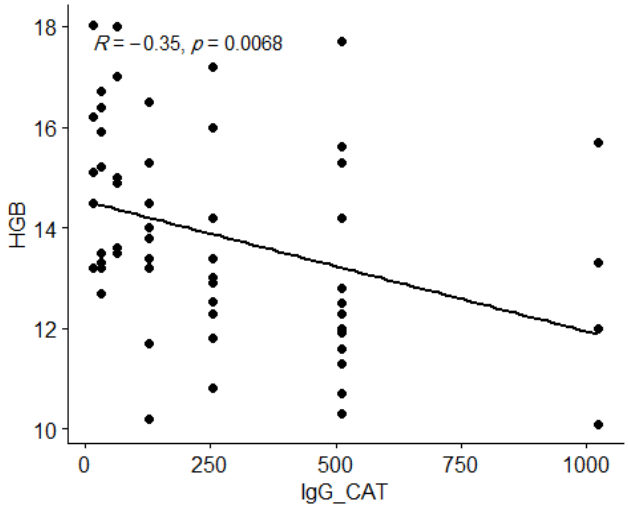
الشكل رقم (١): مخطط أعمدة تفصيلي يظهر توزع عيار الأضداد IgG في مجموعة ABO–HDN

عند دراسة عيار أضداد الزمرة الدموية من النوع IgG باستخدام طريقة IAT، لوحظ وجود فرق هام احصائياً بين وسطي مجموعتي ABO–HDN ومجموعة الشاهد (P–value= 9.7e–10).



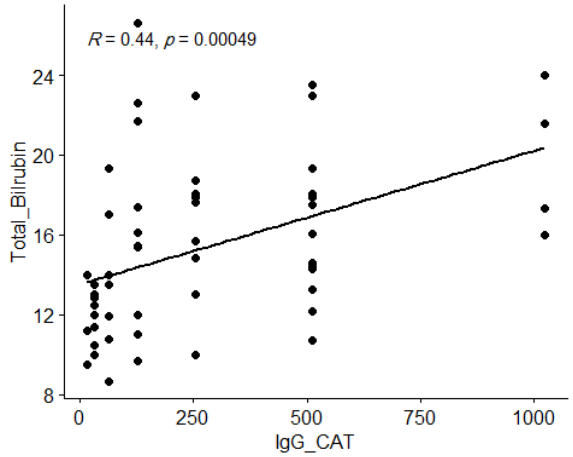
الشكل رقم (٢): مقارنة عيار الأضداد IgG بين مجموعتي ABO–HDN والشاهد

بدراسة علاقة الارتباط بين عيار الأضداد باستخدام طريقة IAT وخضاب الدم باستخدام معامل سبيرمان، لوحظ وجود علاقة عكسية قوية هامة احصائياً بينهما (P–value=0.0068).



الشكل رقم (٣): علاقة الارتباط بين عيار الأضداد IgG وخضاب الدم في مجموعة ABO–HDN

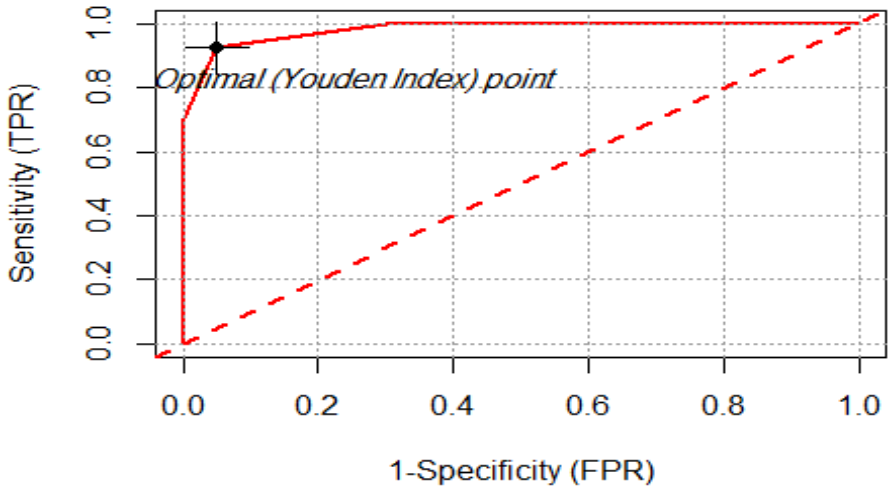
عند دراسة علاقة الارتباط بين عيار الأضداد باستخدام طريقة IAT وبيللروبين الدم باستخدام معامل سيبرمان، لوحظ وجود علاقة طردية قوية هامة احصائياً بينهما (P–value=0.00049).



الشكل رقم (٤): علاقة الارتباط بين عيار الأضداد IgG وبيللروبين الدم في مجموعة ABO–HDN

في مجموعة ABO–HDN، تلقى ٣٠ منهم المعالجة الضوئية بينما احتاج ٤ منهم إلى معالجة غازية Invasive تمثلت بتبديل الدم، وطور ٦ حديثي ولادة يرقان دون الحاجة للمعالجة. باستخدام منحنىROC، كانت المساحة تحت المنحني (AUC) لعيار الأضداد IgG في طريقة IAT مساوية 0.989، وكانت القيمة الحدية لعيار الأضداد IgG

لحدوث ABO–HDN والحاجة للمعالجة مساوية ١٢٨ بحساسية 92.5% ونوعية ٩٥%.



الشكل رقم (٥): قدرة عيار الأضداد الوالدية IgG باستخدام IAT على التنبؤ بحدوث ABO–HDN والحاجة للمعالجة

المناقشة

يعتبر تنافر الزمرة الدموية ABO المسبب الرئيسي للداء الانحلالي لدى حديثي الولادة حول العالم [12]، ويتظاهر بمجموعة من العلامات السريرية الناتجة عن العبور المشيمي لأضداد طبيعية من النوع IgG والارتباط بالمستضدات الموافقة على سطح كريات حمر حديثي الولادة، ولكن كان هناك معلومات نادرة ومتضاربة في الأدب الطبي حول العوامل المؤثرة والطرائق القادرة على التنبؤ بحدوث ABO–HDN في العالم مع غياب أي دراسة في بلدنا عن العلاقة بين تركيز الأضداد وحدوث هذا الداء. ولذلك وجدنا بأنه من الضروري دراسة العوامل التي ربما تكون قادرة على التنبؤ بحدوث ABO–HDN في سورية.

حددت بعض الدراسات العيار ٦٤ كقيمة حدية، ووجد بعضها أن حديثي الولادة المولودين لأمهات بعيار أضداد ≤٦٤ أكثر عرضة لحدوث الداء الانحلالي [9]، وتتفق هذه النتيجة مع دراستنا. ولكن وجدنا في مجموعة ABO–HDN ٦ حديثي ولادة لأمهات بعيار ٦٤ ولم يطوروا أي يرقان، قد يعود ذلك لعوامل مختلفة كأصناف تحت الأضداد، قدرتها على العبور المشيمي، وعوامل أخرى.

اقترحت دراستنا العيار 128 كقيمة حدية لحدوث الداء الانحلالي والحاجة للمعالجة بحساسية ونوعية عاليتين (92.5% و95% على الترتيب)، وتختلف نتيجتنا عن نتيجة Bakkehim وزملاؤه في النرويج (القيمة الحدية=٥١٢) [3]، ودراسة Krog وزملاؤه (القيمة الحدية=٢٥٦) [٧]، Kadri وزملاؤه في ماليزيا (القيمة الحدية=٢٥٦) [10]، حيث وجدت هذه الدراسات قيم حدية أعلى. يمكن تفسير الاختلافات السابقة في القيم الحدية لوجود عوامل أخرى مؤثرة وأهم هذه العوامل: تحت أصناف الأضداد الوالدية ودرجة Glycosylation، بنية وتوزع ونضج مستضدات الزمرة الدموية إضافة لتوزعها النسيجي، كفاءة عبور الأضداد IgG إلى حديث الولادة، النضج الوظيفي لطحال حديث الولادة، تعدد الشكل polymorphism المؤثر على وظيفة المستقبل Fc وعوامل أخرى كالمواد والكواشف المستخدمة [13].

وجدت دراستنا عدم وجود تأثير لجنس وزمرة حديث الولادة الدموية على حدوث ABO–HDN، توافقت هذه النتيجة مع Fairouzi وزملاؤه في إيران[14]،Akgul وزملاؤه في تركيا [15]، Abbas وزملاؤها في العراق[16]. ولكن اختلفت مع Kaplan وزملاؤه، حيث وجدت هذه الدراسة علاقة هامة مع زمرة حديث الولادة الدموية [17]، يمكن تفسير هذا بالاختلافات العرقية بين المشاركين في دراستنا والآخرين.

الخلاصة

قد يكون عيار الأضداد IgG Anti–A\–B مؤشر تنبؤي هام لحدوث وتطور فرط بيللروبين الدم في الداء الانحلالي بتنافر الزمرة الدموية ABO لدى حديثي الولادة. ولذلك يعتبر تحديد عيار هذه الأضداد لدى الأمهات خطوة إضافية هامة في التعامل مع حديثي الولادة متنافري هذه الزمرة وتقدير حاجتهم للعلاج لاحقاً.

المراجع

[1] Kumawat, V., et al., *ABO hemolytic disease of fetus and newborn; still a diagnostic dilemma: A case report.* Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 2018. **34**(1): p. 183-184

[2] Metcalf RA, Khan J, Andrews J, Mayock D, Billimoria Z, Pagano MB. *Severe ABO hemolytic disease of the newborn requiring exchange transfusion. Journal of .pediatric hematology/onco*logy. 2019;41(8):632-4

[3] Bakkeheim E, Bergerud U, Schmidt-Melbye AC, Akkök ÇA, Liestøl K, Fugelseth D, et al. *Maternal IgG anti-A and anti-B titres predict outcome in ABO-incompatibility in the neonate.* Acta Pædiatrica. 2009;98(12):1896-901

[4] Ziprin J, Payne E, Hamidi L, Roberts I, Regan F. *ABO incompatibility due to immunoglobulin G anti-B antibodies presenting with severe fetal anaemia*. Transfusion Medicine. 2005;15(1):57-60

[5] Kalakheti B, Singh R, Bhatta N, Karki A, Baral N. *Risk of neonatal hyperbilirubinemia in babies born to 'O'positive mothers: A prospective cohort study*. .Kathmandu University Medical Journal. 2009;7(1):11-5

[6] Hassanzadeh-Nazarabadi M, Shekouhi S, Seif N. *The incidence of spontaneous abortion in mothers with blood group O compared with other blood types.* .International Journal of Molecular and Cellular Medicine. 2012;1(2):99

[7] Krog GR, Donneborg ML, Hansen BM, Lorenzen H, Clausen FB, Jensen KV, et al. *Prediction of ABO hemolytic disease of the newborn using pre-and perinatal .quantification of maternal anti-A/anti-B IgG titer.* Pediatric Research. 2021;90(1):74-81

[8] Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Altuntas N, Unal S, Turan O, et al. *Intravenous immunoglobulin G treatment in ABO hemolytic disease of the newborn*, is it myth or real? Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2014;30(1):12-5

[9] Owa J, Durosinmi M, Alabi A. *Determinants of severity of neonatal hyperbilirubinaemia in ABO incompatibility in Nigeria.* Tropical doctor. 1991;21(1):19-22

[10] Kadri N. *The role of maternal anti-A and anti-B antibody titers in predicting ABO hemolytic disease of the newborn.* Medical Journal of Indonesia. 1998;7(2):79-83

[11] Cariani, L., E. L. Romano, N. Martinez, R. Montaño, G. Suarez, I. Ruiz and A. Soyano (1995). "*ABO-haemolytic disease of the newborn (ABO-HDN): factors influencing its severity and incidence in Venezuela.*" Journal of tropical pediatrics **41**(1): 14-21

[12] Dinesh D. *Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. Journal of paediatrics and child health.* 2005;41(9-10):504-7

[13] Wilcox, C. R., et al. (2017). "*Factors affecting the FcRn-mediated transplacental transfer of antibodies and implications for vaccination in pregnancy*." Frontiers in immunology **8**: 1294.

[14] Firouzi M, Yazdanmehr R, Elyasi H, Birjandi M, Goudarzi A, Almasian M, et al. *The prevalence of the ABO hemolytic disease of the newborn and its complications in an Iranian population*. Iranian Journal of Pediatric Hematology & Oncology. 2018;8

[15] Akgül S, Korkmaz A, Yiğit S, Yurdakök M. *Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: does blood group matter*. Turk J Pediatr. 2013;55(5):506-9

[16] Abbas SH, Nafea LT, Abbas RS. *Prevalence of ABO Incompatibility and its effect on Neonates Hyperbilirubinemia.* Research Journal of Pharmacy and Technology. 2020;13(1):141-6

[17] Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, *Stevenson DK. Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive,* direct ABO blood group heterospecific neonates. The Journal of pediatrics. 2010;157(5):772-7