

Hemolytic disease of newborn: fokus pada inkompatibilitas ABO

Teny Tjitra Sari, Riski Muhaimin, Umam Fazlurrahman

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSCM Jakarta

Abstrak. HDN harus dicurigai bila didapatkan penurunan hemoglobin tanpa tanda perdarahan, peningkatan produksi eritrosit, ikterik pada 24-48 jam pertama, dan *direct anti-globulin test* positif. Inkompabilitas ABO merupakan etiologi terbanyak dari HDN. Meskipun mayoritas terjadi pada ibu dengan golongan darah O, namun dilaporkan kasus pada ibu dengan golongan darah A dan B. Antigen pada kelompok darah ABO, terdiri dari antigen-A, antigen-B, dan prekursornya, antigen-H. Antigen-A dan B memiliki beberapa sub grup antigen dan tidak hanya ada di membran eritrosit, namun juga terdapat pada berbagai jaringan tubuh. Berbeda dengan inkompatibilitas rhesus, pada inkompatibilitas ABO sering terjadi pada kehamilan pertama dengan manifestasi yang lebih ringan. Fototerapi merupakan terapi lini pertama hiperbilirubinemia HDN. Bila tidak membaik, dapat diberikan imunoglobulin dan dilakukan transfusi tukar. Terapi farmakologi lain belum direkomendasikan. Transfusi darah dilakukan bila Hb turun signifikan atau terdapat gejala. Deteksi dini dan tatalaksana adekuat menurunkan morbiditas dan mortalitas.

Kata kunci: *hemolytic disease of newborn*, inkompatibilitas ABO, anemia

Abstract. HDN should be suspected if there is a decreased hemoglobin without any sign of bleeding, increased erythrocyte production, jaundice in the first 24-48 hours, and direct positive anti-globulin test. ABO incompatibility is the major etiology of HDN. Although the majority occur in mothers with blood type O, cases reported in mothers with blood groups A and B. Antigens in the ABO blood group, consisting of antigen-A, antigen-B, and its precursors, antigen-H. Antigen-A and B have several subgroups of antigens and not only present in the erythrocyte membrane, but also in various body tissues. In contrast to rhesus incompatibility, ABO incompatibility often occurs in first pregnancies with milder manifestations. Phototherapy is first-line therapy for HDN hyperbilirubinemia. If it does not improve, immunoglobulins can be given and exchange transfusion is carried out. Other pharmacological therapies have not been recommended. Blood transfusion is done if the hemoglobin drops significantly or there are symptoms. Early detection and adequate treatment reduces morbidity and mortality.

Keywords: *hemolytic disease of newborn*, ABO incompatibility, anemia

Pendahuluan

Hemolytic Disease of Newborn (HDN) merupakan kondisi memendeknya masa hidup eritrosit yang diakibatkan antibodi maternal terhadap eritrosit fetus/neonatus atau akibat defek eritrosit kongenital maupun didapat.¹ Etiologi HDN terbanyak adalah inkompatibilitas ABO, selanjutnya non-imun (defek membran, defisiensi enzim), dan inkompatibilitas rhesus. Penyebab HDN dapat dilihat pada tabel 1. Manifestasi inkompatibilitas ABO bervariasi, dari asimtomatis, anemia disertai ikterik ringan, hingga mengancam jiwa dan membutuhkan

terapi agresif. Pengenalan dini terhadap inkompatibilitas HBO dan tatalaksana yang tepat sangat diperlukan untuk menurunkan morbiditas, mortalitas, dan kecacatan.^{1,2}

Anemia pada bayi baru lahir didefinisikan sebagai kadar hemoglobin kurang dari 13.5 gr/dl pada minggu pertama kehidupan.^{1,2} Anemia pada neonatus secara umum disebabkan karena perdarahan, kegagalan produksi eritrosit, dan hemolitik.² HDN harus dicurigai bila didapatkan penurunan hemoglobin tanpa tanda perdarahan, peningkatan produksi eritrosit, ikterik pada 24-48 jam pertama, dan *direct anti-globulin test* positif.²

Tabel 1. Etiologi *Hemolytic Disease of Newborn*^{1,2}

Defek eritrosit didapat	Defek eritrosit kongenital
Isoimmune	Defek membran

- Inkompatibilitas ABO
- Inkompatibilitas Rhesus
- Inkompatibilitas kelompok darah minor (M, S, Kell, Duffy, Luther)

Non-Imun

- Infeksi (TORCH, sepsis)
- Defisiensi vitamin E
- Penyakit Metabolik (galactosemia, osteopetrosis)

- *Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, stomatocytosis, xerocytosis, pyropoikilocytosis*
- *Infantile Pyknocytosis*^a

Kelainan hemoglobin

- Thalasemia α , $\gamma\beta$, $\epsilon\gamma$, $\delta\beta$
- Hemoglobins tidak stabil (Hb Kolnc, Hg Zurich^c, Hb F Poolee, Hb Hasharone)

Defek enzim

- Defisiensi piruvate kinase
- Defisiensi *glucose 6 phosphate dehydrogenase*

Epidemiologi

Inkompatibilitas ABO merupakan penyebab terbanyak dari HDN. Wang dkk. melaporkan anemia hemolitik merupakan 40% penyebab ikterus patologis dan inkompatibilitas ABO merupakan 28.5% kasus.³ Dari semua kasus hiperbilirubinemia berat (BTS >20 mg/dl), Sgro dkk. melaporkan 18.6% kasus disebabkan oleh inkompatibilitas ABO.⁴ Sedangkan Firouzi dkk. melaporkan etiologi HDN adalah inkompatibilitas ABO (63.4%), non-Imun (26.6%), dan Rhesus (9.8%).⁵

Prevalens inkompatibilitas ABO sebesar 22% dari seluruh kelahiran, sedangkan Bhat dan Kumar⁶ melaporkan sebesar 17.3%. Meskipun kasus terbanyak adalah ibu dengan golongan darah O, tetapi juga didapatkan inkompatibilitas ABO dari ibu dengan golongan darah A dan B. Ozolek dkk. melaporkan 68.8% dari ibu dengan golongan darah O dan 31.2% dari ibu golongan darah A atau B.⁷ Sedangkan Valsami dkk. melaporkan 99% pada ibu golongan darah O dan bayi A atau B, dan 1% pada ibu dengan golongan darah A atau B.⁸

Kelompok darah ABO

Terdapat 33 sistem kelompok darah yang merepresentasikan sekitar 300 antigen, sistem ABO merupakan yang paling awal ditemukan. Antigen-A dan antigen-B berasal dari prekursor yang disebut antigen-H yang inaktif. Penambahan N-acetylgalactosamine pada antigen-H membentuk antigen-A, sedangkan penambahan galaktosa membentuk antigen-B, dan bila tanpa penambahan tetap menjadi antigen-H yang tidak imunogen. Rantai antigen-H dapat terikat dengan beberapa macam molekul seperti oligosakarida, glikolipid atau

glikoprotein sehingga terdapat 6 tipe rantai antigen.⁹ Rantai tipe 1 hingga 4 ditemukan pada eritrosit dengan tipe 2 merupakan yang paling dominan. Antigen ini dapat ditemukan pada membran sel berikatan dengan glikoprotein, glikolipid, dan glikopeptida sehingga dapat ditemukan pada berbagai jaringan sehingga disebut sebagai histo-blood group antigens dan dipertimbangkan dalam transplantasi sel, jaringan, maupun organ. Antigen-A memiliki beberapa subgrup antigen yaitu A₁, A₂, A₃, A_{end}, A_{finn}, A_x, A_m, A_y, A_{el}, A_{int} dan yang terbesar dan memiliki afinitas antigen terkuat adalah A1.⁹ Antigen-B juga memiliki beberapa subgrup yaitu B₃, B_x, B_m, B_{el}, dan B_w dengan afinitas bervariasi. Individu secara alami akan menghasilkan antibodi terhadap antigen yang tidak dimiliki, misal individu dengan golongan darah O, secara alami memiliki antibodi terhadap antigen-A dan B, hal ini nantinya akan berperan dalam patofisiologi inkompatibilitas ABO pada bayi baru lahir.⁹

Patofisiologi

Secara alami, ibu golongan darah O memiliki antibodi terhadap anti-A dan anti-B, sehingga tidak diperlukan paparan yang berakibat inkompatibilitas ABO dapat terjadi pada kehamilan pertama.^{10,11}

Alloimunisasi dapat terjadi akibat transfusi sebelumnya, perdarahan feomaternal, atau masuknya eritrosit janin ke sirkulasi maternal. Ibu kemudian memproduksi antibodi terhadap eritrosit janin dengan predominasi IgM yang tidak dapat melewati plasenta, dan sebagian IgG yang dapat melewati plasenta. Transfer antibodi IgG ke sirkulasi janin menyebabkan terjadinya HDN. HDN karena inkompatibilitas ABO biasanya bermanifestasi lebih ringan karena

eritrosit janin mengekspresikan antigen lebih rendah dibandingkan pada dewasa sehingga menurunkan perlekatan antibodi terhadap eritrosit. Komplemen yang terlibat pada ikatan antigen-antibodi menjadi lebih sedikit karena hepar neonatus yang belum matur, sehingga manifestasi lebih ringan dibanding inkompatibilitas Rh.¹¹⁻¹³

Manifestasi klinis

Mayoritas inkompatibilitas ABO pada ibu dengan golongan darah O, namun bisa juga terjadi pada ibu dengan golongan darah A atau B.^{11,14} Anemia disertai ikterik pada bayi baru lahir tanpa tanda perdarahan merupakan manifestasi utama HDN. Anemia bervariasi mulai ringan hingga berat.^{14,15} Ikterik muncul dalam 24 jam pertama terjadi pada 47.8% kasus.⁶

Perjalanan penyakit dapat progresif menyebabkan peningkatan bilirubin dan penurunan Hb secara cepat dan membutuhkan tatalaksana agresif. Bayi dengan hiperbilirubinemia berat, dapat terjadi kernikterus ditandai dengan letargi, hipotonia hingga hipertoni dan opitotonus, demam, *high-pitched cry*, kejang, hingga apnea.¹⁴ Studi Dash dan Singh melaporkan hiperbilirubinemia akibat inkompatibilitas ABO memiliki rerata puncak kadar bilirubin total serum (BTS) 20.5 ± 4.6 mg/dl.¹⁶ Tidak terdapat perbedaan klinis bayi dengan golongan darah A dan B.⁵

Diagnosis

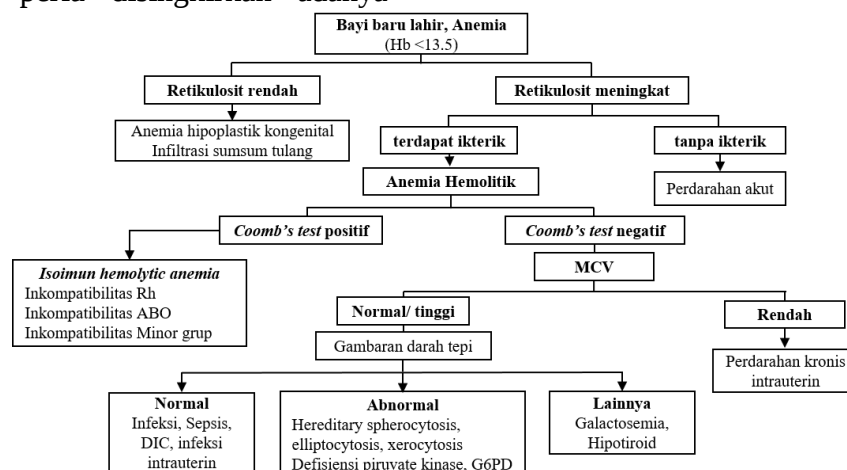
Pada bayi baru lahir dan ditemukan pucat pada 24 jam pertama perlu disingkirkan adanya

perdarahan pada antenatal (perdarahan fetomaternal, fetoplacental dan fetofetal), intranatal (trauma plasenta, trauma tali pusat, caput suksadenum, cephalhematom, perdarahan sub galeal dan ekstradural), dan post natal.^{17,18}

Pada pemeriksaan fisik, ditemukan ikterik pada 24-48 jam pertama kehidupan, dapat disertai hepatosplenomegali. Bayi dengan peningkatan bilirubin direk, perlu disingkirkan adanya sepsis. Anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mencari tanda infeksi harus dilakukan secara hati-hati.¹⁷

HDN ditegakkan apabila didapatkan neonatus dengan hemoglobin <13.5 gr/dl tanpa tanda perdarahan, disertai tanda peningkatan eritropoiesis (Retikulosit $>7\%$), hemolisis yang muncul sebagai ikterik dan peningkatan bilirubin total serum, terutama bilirubin indirek.¹⁴ Ibu golongan darah O dengan bayi golongan darah A atau B merupakan kasus terbanyak inkompatibilitas ABO meskipun dilaporkan juga kasus ibu dengan golongan darah A dan B. Rhesus ibu dan bayi juga perlu diperiksa untuk menyingkirkan inkompatibilitas rhesus. Defisiensi G6PD dipikirkan terutama pada bayi laki-laki, ras kaukasia, dengan *direct antiglobulin test* (DAT) negatif dan perubahan morfologi eritrosit (piknosit) yang dapat diperparah obat-obatan nitrofurantoin, primakuin, dapson, rasburikase, *toluidine blue*, *phenazopyridine* dan *methylene blue*.¹⁹ (Gambar 1)

Pada inkompatibilitas ABO, pemeriksaan DAT bisa positif atau negatif. Akgul dkk.²⁰ melaporkan DAT positif pada 10.2% kasus, sedangkan Dharmayani dkk. melaporkan DAT positif pada 13.2% dan 55.8% dengan DAT metode elusi.²¹

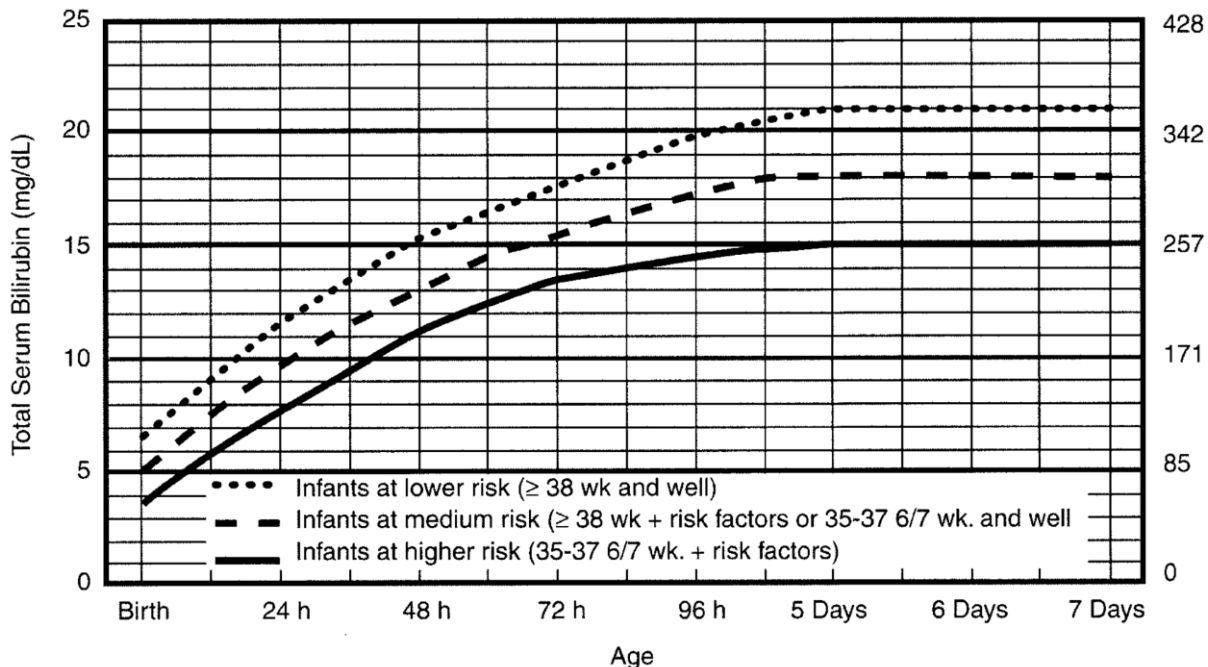


Gambar 1. Algoritma diagnosis bayi baru lahir dengan anemia.

DIC: Disseminated intravascular coagulation; G6PD: Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency; Hb: Hemoglobin; MCV: Mean corpuscular volume^{1,2}

Tatalaksana

Pada inkompatibilitas ABO, tidak diperlukan manajemen antenatal. Setiap ibu hamil harus dilakukan pemeriksaan golongan darah dan rhesus. Tatalaksana inkompatibilitas ABO berupa fototerapi, transfusi tukar, dan terapi farmakologi.²²



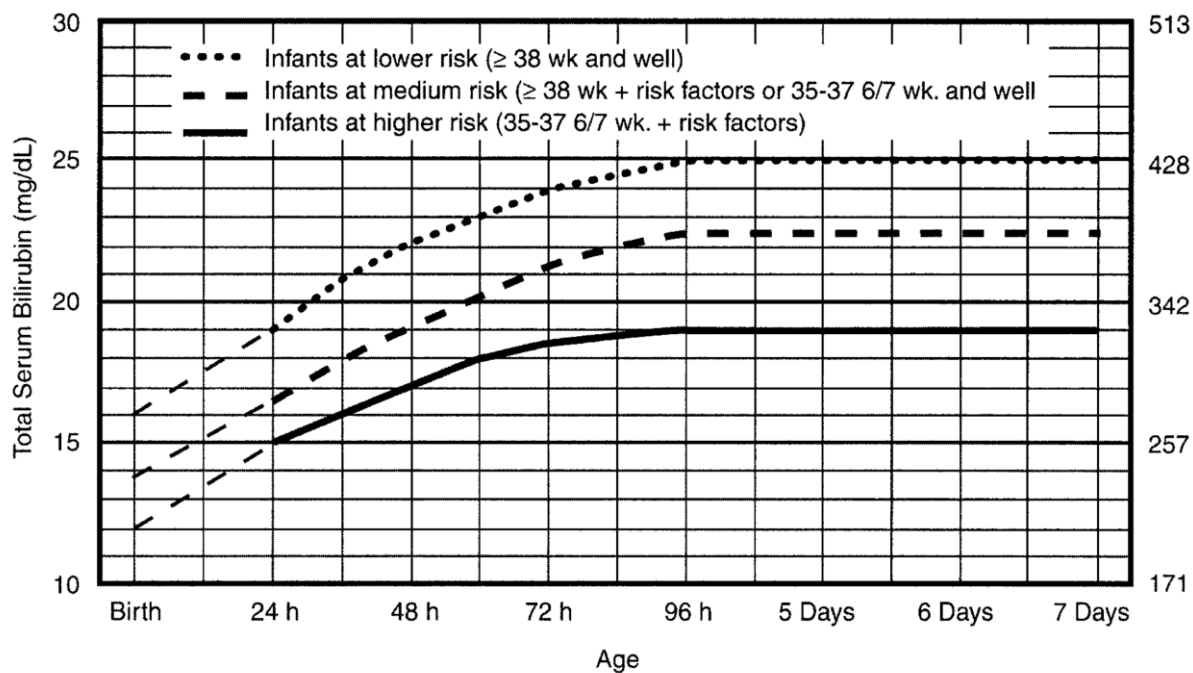
Gambar 2. Panduan fototerapi untuk bayi baru lahir dengan usia kehamilan lebih dari 35 tahun yang direkomendasikan oleh American Academic of Pediatric tahun 2004. Faktor risiko= anemia hemolitik isoimun, defisiensi G6PD, asfiksia, letargi signifikan, temperatur tidak stabil, sepsis, asidosis, atau albumin <3.0 gr/dl.²⁴

Fototerapi

Fototerapi merupakan terapi lini pertama hiperbilirubinemia pada inkompatibilitas ABO. Weng dkk. melaporkan 30.4% kasus memerlukan fototerapi⁶ sedangkan studi lain melaporkan sebesar 37.4%.³ Pada hiperbilirubinemia berat, bilirubin tidak terkonjugasi dapat menembus sawar darah otak dan menimbulkan neurotoksisitas bilirubin (kernikterus) dengan manifestasi letargi, hipotonia, dan gangguan makan. Kernikterus dapat menimbulkan morbiditas jangka panjang berupa cerebral palsy, tuli, dan disabilitas intelektual.²³

Fototerapi intensif disarankan pada hiperbilirubin akibat HDN, *American Academy of Pediatric* memasukan HDN sebagai faktor risiko hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir,

dan fototerapi dilakukan dengan nilai *cut-off* yang lebih rendah, misal pada usia 24 dan 48 jam dilakukan bila BTS >10 dan 13 mg/dl pada bayi dengan usia kehamilan > 38 minggu.²⁴ Direkomendasikan sinar spektrum biru-hijau minimal 30 uW/cm² diberikan ke seluas mungkin permukaan tubuh bayi dengan menggunakan 2 lampu. Disarankan pemberian fototerapi dengan jarak 20 cm dari janin dibanding 40 cm dari janin.²⁴ Pemeriksaan ulang bilirubin total diulang tiap 2-3 jam bila bilirubin total >25 mg/dl, 3-4 jam bila bilirubin total 20-25 mg/dl dan tiap 8-12 jam bila bilirubin total <20 mg/dl.^{11,24} Fototerapi secara umum merupakan tindakan yang aman. Bila bilirubin total serum <13 gr/dl, fototerapi dapat dihentikan.^{17,24} Akgul dkk. melaporkan rerata durasi fototerapi pada inkompatibilitas ABO selama 46 jam.²⁰



Gambar 3. ²⁴

Transfusi Tukar

Transfusi tukar direkomendasikan segera dilakukan bila didapatkan tanda ensefalopati bilirubin akut (hipertoni, retrokolis, opitotonus, demam, tangisan melangking) atau bilirubin total $>5\text{mg/dl}$ diatas ambang sesuai usia.. Selain itu juga dipertimbangkan pada pasien dengan rasio bilirubin (mg/dl)/ albumin (gr/dl) >7.2 pada bayi usia kehamilan 38 minggu.^{24,25}

Taheri dkk. melaporkan diantara hiperbilirubinemia yang dilakukan transfusi tukar, 45.7% karena anemia hemolitic yang mayoritas inkompatibilitas ABO (24%).²⁶ Akgul dkk. melaporkan transfusi tukar dilakukan pada 10.8% kasus inkompatibilitas ABO.²⁰

Studi Ballot dan Rugamba mengenai transfusi tukar di Afrika Selatan 2006-2011, dari 69 transfusi tukar, rata-rata dilakukan saat bayi berusia 4.5 hari dengan penurunan rerata BTS dari 29.8 mg/dl menjadi 16.9 mg/dl, sedangkan Ballot dkk melaporkan penurunan dari 25.8 mg/dl menjadi 17.3 mg/dl dengan 2 pasien hipoglikemi, dan 3 pasien memerlukan ventilasi mekanik dan 3 pasien (4.3%) meninggal.²⁵ Studi retrospektif di Iran, dari 68 transfusi tukar pada 2001-2004, terjadi komplikasi pada 20.9%, terbanyak trombositopeni (6%) dan hipokalsemi (3%), pasien membutuhkan ventilasi mekanik dan meninggal 1 orang.²⁴

Farmakologi

Pada anemia hemolitik isoimun, pemberian γ -globulin intravena (0.5-1 gr/kg dalam 2 jam) dan dapat diulang dalam 12 jam, pemberian direkomendasikan bila bilirubin total serum meningkat meskipun dengan fototerapi intensif atau serum bilirubin total 2-3 mg/dl dari batas transfusi tukar. γ -globulin intravena terbukti menurunkan kebutuhan transfusi tukar pada inkompatibilitas Rh dan ABO.²³ Imunoglobulin bekerja dengan menghalangi reseptor Fc pada makrofag sehingga mengurangi pemecahan eritrosit yang diselubungi oleh antibodi dan menurunkan level bilirubin tidak terkonjugasi.¹⁷

Albumin dapat mengikat bilirubin dan AAP juga mempertimbangkan albumin $<3\text{ gr/dl}$ sebagai faktor risiko ekstra untuk menurunkan ambang batas fototerapi, dan rasio bilirubin/albumin digunakan untuk menentukan dilakukannya transfusi tukar. Meskipun terdapat penelitian pemberian albumin menurunkan bilirubin total dan rerata durasi fototerapi, namun belum didapatkan bukti ilmiah yang cukup sehingga saat ini tidak direkomendasikan pemberian suplementasi albumin.^{17,23}

Fenobarbital, metalloporphyrins, clofibrate, pada beberapa studi menunjukkan manfaat dalam menurunkan bilirubin total dan durasi fototerapi, namun belum didapatkan bukti yang kuat untuk pemberian secara rutin. Pemberian zinc tidak bermanfaat menurunkan bilirubin.^{17,27}

Pemberian eritropoietin, asam folat dan vitamin E untuk terapi anemia pada HDN masih terbatas. Suplementasi besi tidak direkomendasikan karena cenderung terjadi iron overload pada HDN. Asam folat diberikan karena anemia berkepanjangan dengan dosis 250 mcg/hari selama 3 bulan.^{11,27}

Kesimpulan

Inkompatibilitas ABO merupakan etiologi terbanyak dari HDN. HDN ditandai dengan anemia tanpa tanda perdarahan, peningkatan eritropoiesis, hemolisis, onset dalam 24-48 jam, dan bisa didapatkan DAT positif. Onset yang cepat dalam 24-48 jam pertama kehidupan memerlukan deteksi dini dan penanganan segera untuk mencegah terjadinya morbiditas, mortalitas dan kecacatan pada pasien. Meskipun mayoritas inkompatibilitas ABO terjadi pada ibu dengan golongan darah O, namun dilaporkan juga terjadi pada ibu dengan golongan darah A dan B. Fototerapi merupakan terapi lini pertama hiperbilirubinemia pada HDN. Imunoglobulin diberikan bila bilirubin total serum meningkat meskipun dilakukan fototerapi. Transfusi tukar dilakukan pada sebagian kasus dengan potensi komplikasi yang harus diwaspadai. Terapi farmakologi lain belum direkomendasikan karena belum didapatkan bukti ilmiah pendukung yang kuat.

Daftar Pustaka

1. Lokeshwar M, Mondkar J, Borse S. *Anemia in the Newborn.*; 2016.
2. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* Academic Press; 2016.
3. Weng YH, Chiu YW. Spectrum and outcome analysis of marked neonatal hyperbilirubinemia with blood group incompatibility. *Chang Gung Med J.* 2009;32(4):400-408.
4. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):1-16.
5. Firouzi M, Yazdanmehr R, Eliasy H, dkk. The prevalence of the ABO hemolytic disease of the newborn and its complications in an Iranian population. *Iran J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;8(1):37-47.
6. Bhat YR, Pavan Kumar CG. Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32(2):93-96.
7. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr.* 1994;125(1):87-91.
8. Valsami S, Politou M, Boutsikou T, Briana D, Papatesta M, Malamitsi-Puchner A. Importance of Direct Antiglobulin Test (DAT) in Cord Blood: Causes of DAT (+) in a Cohort Study. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(4):256-260.
9. Cid E, la Fuente S de, Yamamoto M, Yamamoto F. ABO in the Context of Blood Transfusion and Beyond. *Blood Transfus Clin Pract.* 2012. doi:10.5772/35812
10. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, c, E, and e) incompatibilities: Report of 106 cases at a tertiary-care centre. *Am J Perinatol.* 2012;29(6):449-454.
11. Rath MEA, Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. Hematological morbidity and management in neonates with hemolytic disease due to red cell alloimmunization. *Early Hum Dev.* 2011;87(9):583-588.
12. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang.* 2015;109(2):99-113.
13. Hassan MN, Noor NHM, Noor SRJ, Sukri SA, Mustafa R, Aster HVRL. Hemolytic disease of fetus and newborn due to maternal red blood cell alloantibodies in the Malay population. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(2):113-117.
14. Sainio S, Nupponen I, Kuosmanen M, dkk. Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: A 10-year nationwide retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(4):383-390.
15. AJ E. Hemolytic Disorders of the Newborn, Current Methods of Diagnosis and Treatment: A Review Study. *Hematol Blood Transfus Disord.* 2016;3(1):1-18.
16. Das M, Singh A. A comparative study of peak total serum bilirubin level in neonates with ABO incompatibility, Rh incompatibility and. 2018;17(10):21-23.
17. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, van der Bom JG, van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(7):607-616.
18. Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn—review on current management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):337-344.
19. Liu H, Liu W, Tang X, Wang T. Association between G6PD Deficiency and Hyperbilirubinemia in Neonates: A Meta-

- Analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(2):92-98.
20. Akgül S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M. Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: Does blood group matter? *Turk J Pediatr*. 2013;55(5):506-509.
 21. Dharmayani D, Gatot D, Rohsiswatmo R, Tridjaja B. Paediatrica Indonesiana. 2009;49(4):219-223.
 22. Bujandric N, Grujic J. Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia: 17 Years' Experience from Vojvodina, Serbia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(2):208-214.
 23. Pediatric AA of. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
 24. Badiee Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: Experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med J*. 2007;48(5):421-423.
 25. Ballot DE, Rugamba G. Exchange Transfusion for Neonatal Hyperbilirubinemia in Johannesburg, South Africa, from 2006 to 2011. *Int Sch Res Not*. 2016;2016:1-5. doi:10.1155/2016/1268149
 26. Taheri PA, Sadeghi M, Sajjadian N. Severe neonatal hyperbilirubinemia leading to exchange transfusion. *Med J Islam Repub Iran*. 2014;28(1):1-5.
 27. Nassin ML, Lapping-Carr G, De Jong JLO. Anemia in the neonate: The differential diagnosis and treatment. *Pediatr Ann*. 2015;44(7):e159-e163. doi:10.1542/peds.114.1.297