

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP DO BẤT ĐỒNG NHÓM MÁU MẸ CON BẰNG IVIG TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Hoàng Thị Minh Hiền<sup>1</sup> và Nguyễn Thị Quỳnh Nga<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp (IHB) do bất đồng nhóm máu mẹ con là nguyên nhân gây vàng da sớm, vàng da nặng ở trẻ sơ sinh. Theo Viện hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ (AAP), bất đồng nhóm máu mẹ con là một trong các yếu tố nguy cơ của bệnh não tăng bilirubin. Nghiên cứu mô tả được thực hiện trên 111 trẻ sơ sinh vàng da do bất đồng nhóm máu mẹ con tại Bệnh viện Nhi Trung ương được chia làm 2 nhóm: nhóm sử dụng IVIG ( $n = 82$ ) và nhóm thay máu ( $n = 29$ ), nhằm đánh giá kết quả điều trị của nhóm trẻ sơ sinh được điều trị bằng IVIG trong quản lý IHB do bất đồng nhóm máu mẹ con. Kết quả: Ở nhóm IVIG, vàng da xuất hiện sớm trong vòng 24 giờ sau sinh. Nguyên nhân chủ yếu là do bất đồng ABO chiếm 91,5%, bất đồng Rh (2,4%), bất đồng dưới nhóm (6,1%). Thời gian nằm viện ngắn hơn ở nhóm IVIG, không có sự khác biệt về thời gian chiếu đèn giữa hai nhóm. Không ghi nhận biến chứng nào liên quan đến IVIG. So với nhóm thay máu, tỷ lệ biến chứng thấp hơn và tỷ lệ thiếu máu lúc tái khám của nhóm IVIG cao hơn.

**Từ khoá:** Vàng da tăng bilirubin gián tiếp, trẻ sơ sinh, IVIG.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp là hiện tượng thường gặp ở trẻ sơ sinh, gặp ở 60% trẻ đủ tháng và 80% trẻ đẻ non, đây là nguyên nhân phổ biến nhất khiến trẻ sơ sinh nhập viện trong tuần đầu của cuộc đời.<sup>1</sup> Vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp là một trong 10 nguyên nhân gây tử vong trẻ sơ sinh, và trong đó, bất đồng nhóm máu mẹ con là nguyên nhân hàng đầu gây tăng bilirubin máu sớm, tăng nhanh và tăng bilirubin máu nặng.<sup>2,3</sup> Hiện nay, ngoài 2 phương pháp điều trị truyền thống là thay máu và chiếu đèn, liệu pháp globulin miễn dịch đường tĩnh mạch (IVIG) ngày càng được áp dụng rộng rãi hơn trong điều trị IHB do bất đồng nhóm máu mẹ con ở trẻ sơ sinh. Liệu pháp IVIG được kì

vọng như một biện pháp điều trị thay thế để làm giảm tốc độ tan máu, từ đó làm giảm nhu cầu thay máu. IVIG được sử dụng lần đầu tiên để điều trị bệnh tan máu do bất đồng Rh ở trẻ sơ sinh vào năm 1987 bởi Hara và cộng sự.<sup>4</sup> Cho đến nay, trên thế giới việc sử dụng IVIG trong điều trị IHB do bất đồng nhóm máu mẹ con còn nhiều ý kiến trái chiều.

Theo hướng dẫn của AAP, IVIG được sử dụng khi mức TSB tăng trong khoảng 3 mg/dL (51  $\mu\text{mol/L}$ ) so với ngưỡng thay máu hoặc TSB tiếp tục tăng dù chiếu đèn tích cực.<sup>3,5</sup> Theo hướng dẫn thực hành của Viện Sức khỏe và Lâm sàng quốc gia (NICE) khuyến cáo việc sử dụng IVIG khi tốc độ tăng bilirubin nhanh ( $> 8,5 \mu\text{mol/L/giờ}$ ) mặc dù đã được chiếu đèn. NICE khuyến cáo sử dụng IVIG sớm có thể phòng được tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con và làm giảm nguy cơ thay máu.<sup>6</sup>

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Quỳnh Nga

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: quynhnnga@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 27/06/2025

Ngày được chấp nhận: 07/07/2025

IVIG trong điều trị IHB do bất đồng nhóm máu mẹ con ở trẻ sơ sinh. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Mô tả kết quả điều trị ở nhóm trẻ sơ sinh vàng da được sử dụng IVIG tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương, từ đó góp phần cung cấp bằng chứng cho việc quản lý và lựa chọn phương pháp phù hợp cho nhóm bệnh nhân này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Có 111 trẻ sơ sinh chẩn đoán IHB bất đồng nhóm máu mẹ con được chọn vào nghiên cứu và chia thành 2 nhóm: Nhóm IVIG (n = 82) và nhóm thay máu (n = 29).

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

Trẻ sơ sinh từ 1 - 28 ngày tuổi, được chẩn đoán IHB do bất đồng nhóm máu mẹ con khi thoả mãn các tiêu chuẩn sau:

- Chẩn đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp do bất đồng nhóm máu mẹ con khi:

+ Bất đồng nhóm máu mẹ con:

Bất đồng ABO: Nhóm máu mẹ O, nhóm máu con A hoặc B.

Bất đồng Rh: Mẹ Rh âm và con Rh dương.

Bất đồng dưới nhóm: Bất đồng hệ nhóm máu khác ABO và Rh D.

+ Xét nghiệm coomb trực tiếp dương tính: cho thấy sự hiện diện của kháng thể trên bề mặt hồng cầu.

+ Thiếu máu tăng hồng cầu lưới.

- Được điều trị bằng IVIG hoặc thay máu.

Thay máu khi TSB đạt hoặc vượt ngưỡng thay máu theo ngưỡng tham chiếu của AAP 2022.<sup>3</sup>

IVIG được sử dụng khi:

+ TSB trong khoảng 3 mg/dL (51  $\mu$ mol/L) so với ngưỡng thay máu; hoặc

+ Tan máu mạnh với phần trăm hồng cầu

lưới (%RET) tăng cao và coomb trực tiếp dương tính mạnh.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

- Trẻ đồng mắc các nguyên nhân khác gây vàng da như: thiếu G6PD, rối loạn chuyển hoá, đa hồng cầu, các nguyên nhân gây vàng da tăng bilirubin gián tiếp...

- Gia đình hoặc người giám hộ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

#### **Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiến cứu.

#### **Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2024 đến tháng 4/2025.

#### **Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu**

Chọn mẫu thuận tiện, bao gồm tất cả các bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

#### **Biến số nghiên cứu**

- Biến số nhân khẩu học: giới, tuổi thai, cân nặng lúc sinh, cách thức đẻ.

- Biến số lâm sàng: thời điểm xuất hiện vàng da, ngày tuổi vào viện, mức độ vàng da theo phân độ Kramer, biểu hiện thiếu máu, triệu chứng của vàng da nhân.

- Biến số cận lâm sàng: Nồng độ bilirubin máu toàn phần (TSB), hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT), phần trăm hồng cầu lưới (%RET), nguyên nhân bất đồng nhóm máu (ABO, Rh, dưới nhóm). Các chỉ số xét nghiệm: mức tăng bilirubin, thiếu máu (Hb, HCT) được đánh giá dựa trên ngưỡng tham chiếu của AAP 2022 theo tuổi thai và ngày tuổi sau sinh.<sup>3</sup>

- Biến số về một số kết quả điều trị: sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị, thời gian nằm viện, thời gian chiếu đèn, tỷ lệ truyền máu, tỷ lệ rebound bilirubin, tỷ lệ biến chứng, tỷ lệ tái nhập viện, tỷ lệ thiếu máu lúc

tái khám.<sup>7,8</sup>

+ Biến chứng liên quan đến sử dụng IVIG: sốt, dị ứng, phản vệ, biến chứng liên quan đến quá tải dịch, viêm ruột hoại tử.

+ Biến chứng liên quan đến thay máu: giảm tiểu cầu, hạ thân nhiệt, hạ đường huyết, rối loạn điện giải (hạ canxi máu, tăng kali máu), đả hồng cầu, thiếu máu, truy tim mạch, nhiễm trùng.

### **Thu thập và xử lý số liệu**

Số liệu được thu thập thông qua hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và khai thác hồ sơ bệnh án. Các xét nghiệm được thực hiện tại phòng xét nghiệm, Bệnh viện Nhi Trung ương. Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Biến định lượng được mô tả dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (phân bố chuẩn), hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR) (phân bố không chuẩn). Biến định tính được mô tả

bằng tần suất và tỉ lệ phần trăm.

So sánh giữa các nhóm được thực hiện bằng kiểm định t độc lập (phân bố chuẩn), kiểm định Mann–Whitney U (phân bố không chuẩn). Sử dụng Paired Samples Test (phân bố chuẩn) và Wilcoxon Signed Ranks Test (phân bố không chuẩn) để so sánh trước và sau điều trị. Kiểm định Chi-square hoặc Fisher's exact test (biến định tính). Giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu được tiến hành sau khi được chấp thuận của Hội đồng khoa học Trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng Y đức Bệnh viện Nhi Trung ương (Quyết định số 2688/BVNTW-HĐĐĐ được chấp thuận 1/10/2024). Nhóm tác giả cam kết không xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu.

## **III. KẾT QUẢ**

**Bảng 1. Đặc điểm về nhân khẩu học của nhóm đối tượng nghiên cứu.**

<b>Biến số</b>	<b>Nhóm IVIG (n = 82)</b>	<b>Nhóm thay máu (n = 29)</b>	<b>Giá trị p</b>
Tuổi thai (tuần)	39 (37 - 39)	38 (37 - 39)	0,066 <sup>a</sup>
Cân nặng lúc sinh (gram)	3025 (2745 - 3200)	3000 (2725 - 3400)	0,694 <sup>a</sup>
Giới nam n (%)	41 (50%)	12 (41,1%)	0,424 <sup>b</sup>
Tuổi nhập viện sau sinh (ngày tuổi)	2 (1 - 3)	1 (1 - 4)	0,629 <sup>a</sup>
Thời điểm xuất hiện vàng da (giờ tuổi)	20 (12 - 27)	16 (10 - 21)	<b>&lt; 0,001<sup>a</sup></b>
Con đầu n (%)	23 (28,0%)	4 (13,8%)	0,140 <sup>b</sup>
Đẻ mổ n (%)	44 (53,7%)	13 (44,8%)	0,413 <sup>b</sup>
Tiền sử mẹ nạo phá thai sảy thai, n (%)	22 (26,8%)	12 (41,4%)	0,164 <sup>b</sup>

(a). Mann – Whitney Test, (b). Fisher's Exact Test

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hầu hết các đặc điểm nhân khẩu học giữa hai nhóm về tuổi thai, cân nặng lúc sinh, tỷ lệ nam/nữ, tỷ lệ con đầu, tỷ lệ đẻ mổ và tiền sử mẹ nạo phá thai trước đó. Bệnh nhân ở cả hai nhóm chủ yếu là trẻ sơ sinh đủ tháng, tỷ lệ con thứ chiếm tỷ lệ cao.

Vàng da khởi phát sớm trong vòng 24 giờ sau khi sinh ở cả hai nhóm. Tuy nhiên, thời điểm xuất hiện vàng da ở nhóm IVIG muộn hơn đáng kể so với nhóm thay máu, với trung vị là 20 giờ tuổi (IQR: 12 - 27) so với 16 giờ tuổi (IQR: 10 - 21) ( $p < 0,001$ ). Độ tuổi trung bình khi nhập viện là 2 ngày (IQR: 1-3) ở nhóm IVIG và 1 ngày (IQR: 1 - 4) ở nhóm thay máu ( $p = 0,629$ ).

**Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm IVIG và nhóm thay máu**

Biến số	Nhóm IVIG (n = 82)	Nhóm thay máu (n = 29)	Giá trị p
Nồng độ bilirubin máu toàn phần ( $\mu\text{mol/L}$ )	219,1 (178,8 - 272,8)	334,4 (252,3 - 526,9)	$< 0,001^a$
Hb (g/L), trung bình $\pm$ SD	114,9 $\pm$ 22,3	122,0 $\pm$ 31,5	0,264 <sup>b</sup>
HCT (%), trung bình $\pm$ SD	32,1 $\pm$ 6,3	34,3 $\pm$ 8,2	0,193 <sup>b</sup>
Hồng cầu lưới (%)	10,7 (6,9 - 13,1)	11,8 (4,6 - 15,8)	0,445 <sup>a</sup>
Bất đồng ABO, n (%)	75 (91,5%)	19 (65,5%)	0,002 <sup>c</sup>
Bất đồng Rh, n (%)	2 (2,4%)	4 (13,8%)	0,039 <sup>c</sup>
Bất đồng dưới nhóm, n (%)	5 (6,1%)	6 (20,7%)	0,034 <sup>c</sup>

**Mann – Whitney Test, (b) Independent Samples Test, (c) Fisher's Exact Test.**

TSB lúc nhập viện ở nhóm IVIG thấp hơn đáng kể so với nhóm thay máu, với trung vị lần lượt là 219,1  $\mu\text{mol/L}$  (IQR: 178,8 - 272,8) và 334,4  $\mu\text{mol/L}$  (IQR: 252,3 - 526,9) ( $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm về Hb ( $p = 0,264$ ), HCT ( $p = 0,193$ ), %RET ( $p = 0,445$ ). Cả hai nhóm đều biểu hiện thiếu máu tan máu mạnh với chỉ số phần trăm hồng cầu lưới tăng mạnh.

Về nguyên nhân, bất đồng ABO là nguyên nhân chủ yếu, chiếm tới 94/111 bệnh nhân (84,5%). Trong đó, tỷ lệ bất đồng ABO ở nhóm IVIG cao hơn đáng kể so với nhóm thay máu (91,5% so với 65,5%,  $p < 0,001$ ), tỷ lệ bất đồng Rh và bất đồng dưới nhóm ở nhóm IVIG thấp hơn nhóm thay máu với tỷ lệ lần lượt là (2,4% so với 13,8%,  $p < 0,05$ ); (6,1% so với 20,7%,  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3. Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị của nhóm IVIG và nhóm thay máu**

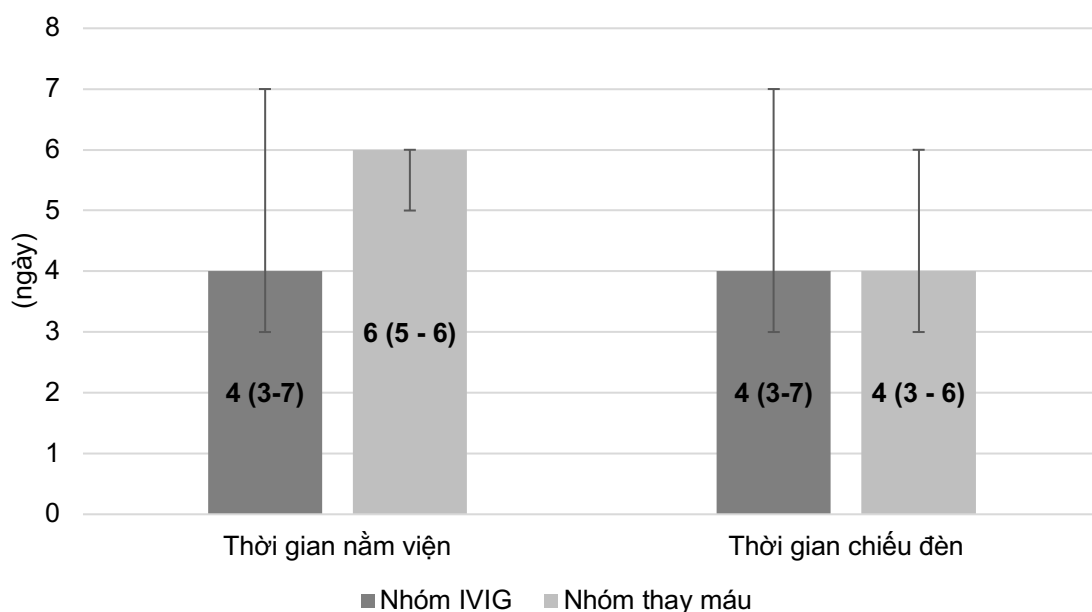
Chỉ số cận lâm sàng	Nhóm IVIG (n = 82)			Nhóm thay máu (n = 29)		
	Trước điều trị	Sau điều trị	Giá trị p	Trước điều trị	Sau điều trị	Giá trị p
TSB ( $\mu\text{mol/L}$ )	222,0 (185,3 - 275,4)	184,0 (152,0 - 229,1)	$< 0,001^a$	334,3 (252,3 - 526,9)	198,9 (149,2 - 231,3)	$< 0,001^a$

Chỉ số cận lâm sàng	Nhóm IVIG (n = 82)			Nhóm thay máu (n = 29)		
	Trước điều trị	Sau điều trị	Giá trị p	Trước điều trị	Sau điều trị	Giá trị p
Hb (g/L)	115,6 ± 22,0	108,0 ± 20,0	< 0,001 <sup>b</sup>	122,0 ± 31,5	148,9 ± 18,0	< 0,001 <sup>b</sup>
HCT (%)	32,3 ± 6,2	29,9 ± 5,8	< 0,001 <sup>b</sup>	34,2 ± 8,2	42,2 ± 5,3	< 0,001 <sup>b</sup>
%RET (%)	10,7 (5,9 - 12,7)	7,0 (4,3 - 11,7)	< 0,001 <sup>a</sup>	12,9 (6,6 - 16,9)	2,1 (1,5 - 3,3)	< 0,001 <sup>a</sup>

a - Wilcoxon Signed Ranks Test, b - Paired Samples Test

Các chỉ số cận lâm sàng ở cả hai nhóm đều có sự thay đổi đáng kể có ý nghĩa thống kê sau điều trị ( $p < 0,001$ ). TSB giảm sau điều trị ở cả hai nhóm, tuy nhiên, sự giảm TSB ở nhóm IVIG thấp hơn đáng kể so với nhóm thay máu. Các

chỉ số đánh giá tình trạng thiếu máu (Hb, HCT) tiếp tục giảm sau điều trị ở nhóm IVIG, nhưng lại tăng sau thay máu. %RET đều giảm có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm.



**Biểu đồ 1. Thời gian nằm viện và thời gian chiếu đèn.**

Thời gian nằm viện của nhóm IVIG thấp hơn so với nhóm thay máu với trung vị lần lượt là 4 ngày (IQR: 3 - 7) so với 6 ngày (IQR: 5 - 6). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Không có sự khác biệt về thời gian chiếu đèn giữa nhóm IVIG và nhóm thay máu với trung vị lần lượt là 4 ngày (IQR: 3 - 7) so với 4 ngày (IQR: 3 - 6) với  $p = 0,269$ .

**Bảng 4. Một số kết quả điều trị của 2 nhóm đối tượng nghiên cứu**

Biến số	Nhóm IVIG	Nhóm thay máu	Giá trị p
Tỷ lệ biến chứng	0/82 (0,0%)	27/29 (93,1%)	< 0,001 <sup>a</sup>
Tỷ lệ truyền máu	12/82 (14,6%)	1/29 (3,4%)	0,178 <sup>b</sup>
Tỷ lệ rebound bilirubin	16/80 (20,0%)	2/29 (6,9%)	0,146 <sup>b</sup>
Tỷ lệ thiếu máu lúc tái khám	65/73 (89,0%)	1/25 (4,0%)	< 0,001 <sup>a</sup>
Tỷ lệ tái nhập viện trong 1 tháng đầu sau sinh	16/73 (21,9%)	1/25 (4,0%)	0,063
Tỷ lệ tái nhập viện truyền máu	11/73 (15,1%)	0/25 (0,0%)	0,061 <sup>b</sup>
Tỷ lệ tái nhập viện chiếu đèn	5/73 (6,8%)	1/25 (4,0%)	1,000 <sup>b</sup>

a – Chi – Square test, b – Fisher's Exact Test. Số liệu mẫu giảm ở một số biến do bệnh nhân không tái khám.

Tỷ lệ biến chứng ở nhóm IVIG thấp hơn đáng kể so với nhóm thay máu (0,0% so với 93,1%,  $p < 0,001$ ). Không ghi nhận biến chứng hay tác dụng phụ nào liên quan đến IVIG. Tỷ lệ thiếu máu lúc tái khám ở nhóm IVIG cao hơn 22 lần so với nhóm thay máu, 89,0% so với 4,0% ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ truyền máu, rebound bilirubin, tái nhập viện trong 1 tháng đầu sau sinh ở nhóm IVIG đều cao hơn so với nhóm thay máu, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Bệnh tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con ở trẻ sơ sinh khiến cho trẻ có nguy cơ cao bị tăng bilirubin máu nặng. Theo Viện Hàn Lâm Nhi khoa Hoa Kỳ (AAP), bất đồng nhóm máu mẹ con là một trong các nguy cơ của bệnh não tăng bilirubin.<sup>3,5</sup> Việc sử dụng IVIG lần đầu tiên được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị tình trạng vàng da do bất đồng nhóm máu mẹ vào những năm 1990.<sup>4</sup> Kể từ đó, IVIG đã được sử dụng rộng rãi hơn để điều trị bệnh tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con ở trẻ sơ sinh nhằm mục đích giảm nhu cầu thay máu, giảm thời gian nằm viện và thời gian chiếu đèn. Nhưng cho đến nay, vai trò và hiệu quả của

IVIG còn chưa thực sự rõ ràng và việc sử dụng IVIG vẫn còn nhiều tranh cãi.

Nghiên cứu của chúng tôi có 82 bệnh nhân được điều trị bằng IVIG. Nhóm bệnh nhân này được so sánh cùng với nhóm bệnh nhân thay máu ( $n = 29$ ) trong cùng thời gian nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và kết quả ngắn hạn. Để từ đó nhận xét về kết quả điều trị IHB do bất đồng nhóm máu mẹ con ở trẻ sơ sinh được điều trị bằng IVIG.

Trong nghiên cứu này, hầu hết bệnh nhân xuất hiện vàng da sớm trong vòng 24 giờ đầu sau sinh và nhập viện trong ngày đầu tiên sau sinh vì vàng da. Nguyên nhân gây IHB chủ yếu là bất đồng ABO (84,5%), bất đồng Rh (5,4%), và bất đồng dưới nhóm (10,1%). Tỷ lệ bất đồng ABO ở nhóm IVIG cao hơn so với nhóm thay máu (91,5% so với 65,5%,  $p = 0,002$ ), trong khi đó tỷ lệ bất đồng Rh và bất đồng dưới nhóm thấp hơn so với nhóm thay máu lần lượt là 2,4% so với 13,8%, ( $p = 0,039$ ), 6,1% so với 20,7%, ( $p = 0,034$ ). Tỷ lệ bất đồng ABO trong nhóm IVIG cao hơn so với nghiên cứu của Daniel và cộng sự (2023) (79,7%) và Manar và cộng sự (2019) (73,0%).<sup>7,9</sup> Ngược lại, tỷ lệ bất đồng Rh chiếm tỷ lệ thấp trong nhóm IVIG 2,4%



thấp hơn so với các nghiên cứu của Daniel và cộng sự (2023) (18,6%) và Manar và cộng sự (2019) (22,0%).<sup>7,9</sup> Tỷ lệ bất đồng dưới nhóm trong nhóm IVIG (6,1%) cao hơn nghiên cứu của Manar và cộng sự (2019) (4,0%).<sup>7</sup> Kết quả này phản ánh sự khác biệt về chủng tộc và địa lí của các quần thể nghiên cứu.

Cả hai phương pháp điều trị đều cho thấy sự thay đổi đáng kể trước và sau điều trị. TSB giảm đáng kể ở cả hai nhóm ( $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, mức độ giảm TSB ở nhóm IVIG  $-32,6\mu\text{mol/L}$  (IQR:  $-89,2 - 0,7$ ) thấp hơn đáng kể so với nhóm thay máu  $-147,5\mu\text{mol/L}$  (IQR:  $-307,0 - (-83,3)$ ) ( $p < 0,001$ ). Hơn nữa, nhóm IVIG không hiệu quả trong việc giải quyết tình trạng thiếu máu do tan máu miễn dịch, với Hb và HCT giảm có ý nghĩa thống kê sau điều trị ( $p < 0,001$ ), trong khi đó, Hb và HCT tăng đáng kể ở nhóm thay máu ( $p < 0,001$ ). Kết quả này phù hợp với cơ chế tác động của hai phương pháp: Thay máu giúp loại bỏ trực tiếp hồng cầu mang kháng thể của mẹ và bilirubin ra khỏi máu con, đồng thời bổ sung hồng cầu mới, trong khi IVIG gắn vào các Fc trên các tế bào thực bào ở hệ liên võng nội mô để giảm tốc độ tan máu, nhưng không loại bỏ được bilirubin và các kháng thể của mẹ trong máu con.<sup>4</sup>

IVIG được kì vọng là một giải pháp hỗ trợ hiệu quả cho liệu pháp chiếu đèn trong điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp do bất đồng nhóm máu mẹ con, nhằm giảm nhu cầu thay máu, rút ngắn thời gian nằm viện và thời gian chiếu đèn, từ đó giảm gánh nặng cho cơ sở vật chất y tế. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào trong nhóm IVIG cần phải thay máu sau đó. Thời gian nằm viện của nhóm IVIG ngắn hơn so với nhóm thay máu với trung vị lần lượt là 4 ngày (IQR: 3 - 7) so với 6 ngày (IQR: 5 - 6). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,044$ . Tuy nhiên, thời gian chiếu đèn không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, với

trung vị lần lượt là 4 ngày (IQR: 3 - 7) so với 4 ngày (IQR: 3 - 6) với  $p = 0,269$ . Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, IVIG chưa đáp ứng được kì vọng về việc rút ngắn thời gian chiếu đèn, nhưng có ý nghĩa trong giảm thời gian nằm viện. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Emel Okuli (2022) và Jiarong Pan (2020).<sup>10,11</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, IVIG hạn chế trong kiểm soát hậu quả muộn của bệnh tan máu do bất đồng nhóm máu ở trẻ sơ sinh với tỷ lệ thiếu máu lúc tái khám và tỷ lệ tái nhập viện cao hơn so với nhóm thay máu. Nhóm IVIG có tỷ lệ thiếu máu lúc tái khám cao gấp 22 lần (89,0% so với 4,0% ở nhóm thay máu,  $p < 0,001$ ) (OR = 195,0; 95% CI: 23,2 - 1642,4) và tỷ lệ tái nhập viện trong 1 tháng đầu cao gấp 5,5 lần (21,9% so với 4,0%,  $p = 0,063$ ) so với nhóm thay máu. Trong 16 bệnh nhân tái nhập viện ở nhóm IVIG, có 11/16 bệnh nhân thiếu máu phải nhập viện truyền máu. Tỷ lệ tái nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu trước đó như Emel Okuli (2022) (14,6%) và Mannar và cộng sự (2019) (5,3%).<sup>7,10</sup> Kết quả này cho thấy IVIG không kiểm soát hoàn toàn được tình trạng tan máu kéo dài, dẫn đến nguy cơ thiếu máu và tái nhập viện tăng. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ và lâu dài để phát hiện và xử lí kịp thời tình trạng thiếu máu và tăng bilirubin sau khi xuất viện.

Tính an toàn của IVIG là mối quan tâm lớn khi sử dụng cho trẻ sơ sinh do đây là chế phẩm từ huyết tương của hơn 1000 người khỏe mạnh, chủ yếu chứa các kháng thể.<sup>12</sup> Và cho đến nay, việc sử dụng IVIG trong điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp do bất đồng nhóm máu mẹ con chưa được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt, được sử dụng dựa trên các chỉ định "off-label".<sup>12</sup> Trong nghiên cứu này, không ghi nhận tác dụng phụ hay biến chứng nào liên quan đến IVIG. Ngược lại, nhóm thay

máu có tỷ lệ biến chứng cao (93,1%), chủ yếu là giảm tiểu cầu, với 1 trường hợp suy hô hấp và suy tuần hoàn, 1 trường hợp thiếu máu sau thay máu. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Mannar và cộng sự (2019), Emel Okuli (2022), Jiarong Pan (2020), nhấn mạnh tính an toàn của IVIG ở trẻ sơ sinh.<sup>7,10,11</sup> Khác với nghiên cứu của Daniel và cộng sự (2019) ghi nhận 2 bệnh nhân hạ đường huyết trong quá trình truyền IVIG.<sup>9</sup> Tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương, tất cả các bệnh nhân được dùng 1 liều IVIG duy nhất liều 0,92 g/kg/lần (IQR: 0,83 - 1,03) trong thời gian truyền có trung vị 6 giờ (IQR: 5 - 6). Tốc độ truyền này chậm hơn đáng kể so với thời gian truyền là 2 giờ theo khuyến nghị của AAP và được báo cáo trong các nghiên cứu của Manar và cộng sự (2019), Emel Okuli (2022), Jiarong Pan (2020).<sup>7,10,11</sup> Tuy nhiên, cần hết sức thận trọng với các biến chứng đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng IVIG ở trẻ sơ sinh như viêm ruột hoại tử, phản vệ, huyết khối, suy tuần hoàn và ngưng thở.<sup>13,14</sup> So với thay máu là một phương pháp xâm lấn với tỷ lệ biến chứng cao, IVIG là phương pháp điều trị không xâm lấn nổi bật về tính an toàn trong điều trị vàng da ở trẻ sơ sinh.

Nghiên cứu này tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, đây là một nghiên cứu hồi cứu dựa trên dữ liệu quan sát, do đó không đánh giá đầy đủ tác động của IVIG trong việc giảm nhu cầu thay máu. Thứ hai, cỡ mẫu của nghiên cứu còn hạn chế, có thể ảnh hưởng đến độ tin cậy của các kết quả. Thứ ba, tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu chỉ nhận được 1 liều IVIG duy nhất, vì vậy chưa thể xác định liệu việc sử dụng nhiều liều IVIG có mang lại hiệu quả cao hơn hay không. Do đó, các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn và các nghiên cứu can thiệp cùng với việc theo dõi lâu dài là cần thiết để hiểu rõ hơn về rủi ro và lợi ích của việc sử dụng IVIG trong điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp do bất đồng nhóm máu mẹ con ở trẻ sơ sinh.

## V. KẾT LUẬN

Bất đồng ABO là nguyên nhân chủ yếu gây vàng da tăng bilirubin gián tiếp do bất đồng nhóm máu mẹ con ở trẻ sơ sinh. Thời gian nằm viện của nhóm IVIG ngắn hơn nhóm thay máu. Không ghi nhận tác dụng phụ hay biến chứng bất lợi nào liên quan đến việc sử dụng IVIG ở trẻ sơ sinh. Tỷ lệ tái nhập viện và tỷ lệ thiếu máu lúc tái khám cao hơn so với nhóm thay máu, do đó, cần theo dõi sát và lâu dài để phát hiện sớm tình trạng thiếu máu và tăng bilirubin ở nhóm trẻ sơ sinh này.

## LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các bác sĩ, điều dưỡng, bệnh nhi và gia đình bệnh nhi tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương đã hỗ trợ và hợp tác để nghiên cứu này thực hiện thành công.

### Cam kết không xung đột lợi ích

Các tác giả xin cam kết không có bất kì xung đột lợi ích nào liên quan đến quá trình thực hiện và kết quả của nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson NB, Calkins KL. Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia. *NeoReviews*. 2020; 21(11): e749-e760. doi:10.1542/neo.21-11-e749.
2. Diala UM, Usman F, Appiah D, et al. Global Prevalence of Severe Neonatal Jaundice among Hospital Admissions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(11): 3738. doi:10.3390/jcm12113738.
3. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. AAP 2022. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022; 150(3).
4. Alsaleem M. Intravenous Immune Globulin Uses in the Fetus and Neonate: A



- Review. *Antibodies Basel Switz*. 2020; 9(4): 60. doi:10.3390/antib9040060.
5. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. AAP 2004. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2004; 114(1): 297-316. doi:10.1542/peds.114.1.297.
6. Recommendations | Jaundice in newborn babies under 28 days | Guidance | NICE. May 19, 2010. Accessed May 31, 2025. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/chapter/Recommendations#intravenous-immunoglobulin>.
7. Al-Lawama M, Badran E, Elrimawi A, et al. Intravenous Immunoglobulins as Adjunct Treatment to Phototherapy in Isoimmune Hemolytic Disease of the Newborn: A Retrospective Case-Control Study. *J Clin Med Res*. 2019; 11(11): 760-763. doi:10.14740/jocmr4003.
8. Christensen RD, Bahr TM, Tweddell SM, et al. Diagnosing Anemia in Neonates: An Evidence-Based Approach. *NeoReviews*. 2023; 24(6): e343-e355. doi:10.1542/neo.24-6-e343.
9. Mohan DR, Lu H, McClary J, et al. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Administration for Hyperbilirubinemia in Newborn Infants with Hemolytic Disease. *Children*. 2023; 10(3): 496. doi:10.3390/children10030496.
10. Okulu E, Erdeve O, Kilic I, et al. Intravenous Immunoglobulin Use in Hemolytic Disease Due to ABO Incompatibility to Prevent Exchange Transfusion. *Front Pediatr*. 2022; 10: 864609. doi:10.3389/fped.2022.864609.
11. Pan J, Zhan C, Yuan T, et al. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of ABO hemolytic disease of the newborn during the early neonatal period at a tertiary academic hospital: a retrospective study. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2021; 41(6): 1397-1402. doi:10.1038/s41372-021-00963-5.
12. Navarro M, Negre S, Golombek S, et al. Intravenous Immune Globulin: Clinical Applications in the Newborn. *NeoReviews*. 2010; 11(7): e370-e378. doi:10.1542/neo.11-7-e370.
13. Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez JM, Iriando-Sanz M, et al. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics*. 2010; 125(1): 139-144. doi:10.1542/peds.2009-0676.
14. Li J, Zhong XY, Song SJ, et al. Is intravenous immunoglobulin a risk factor for necrotizing enterocolitis in neonates with haemolytic disease of the newborn? A retrospective cohort study. *Vox Sang*. 2022; 117(9): 1098-1104. doi:10.1111/vox.13297.

## Summary

# OUTCOMES OF INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA DUE TO MATERNAL-FETAL BLOOD GROUP INCOMPATIBILITY USING AN IVIG-BASED PROTOCOL AT THE VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Indirect hyperbilirubinemia (IHB) due to maternal-fetal blood group incompatibility is a primary cause of early and severe jaundice in neonates. According to the American Academy of Pediatrics (AAP), maternal-fetal blood group incompatibility is recognized as a key risk factor for bilirubin-induced encephalopathy. This descriptive study was conducted on 111 neonates with jaundice resulting from maternal-fetal blood group incompatibility at the VietNam National Children's Hospital. Two groups were evaluated for treatment outcomes of neonates managed with IVIG for IHB : the intravenous immunoglobulin (IVIG) group (n = 82) and the exchange transfusion group (n = 29). . Results showed that jaundice onset occurred within 24 hours post-birth. The predominant cause was maternal-fetal ABO incompatibility (91.5%), followed by Rh incompatibility (2.4%) and minor blood group incompatibility (6.1%). The IVIG group exhibited a shorter hospital stay, with no significant difference in phototherapy duration between the groups. No complication related to IVIG was observed. Compared to the exchange transfusion group, the IVIG group demonstrated a lower complication rate but had a higher incidence of anemia at follow-up.

**Keywords:** Indirect hyperbilirubinemia, neonates, IVIG.