

DOI: 10.4274/tpa.944



İndirekt hiperbilirübinemili olgularda minör eritrosit antijenlerinin alloimmünizasyondaki rolü

Role of minor erythrocyte antigens on alloimmunization in neonatal indirect hyperbilirubinemia background

Ali Orgun, Şebnem Çalkavur*, Özgür Olukman*, Leman Tekin, Fatma Kaya Kılıç*, Yüce Ayhan**, Canan Vergin***, Füsun Atlıhan*

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye*

***İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

****İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

Özet

Amaç: Yenidoğan indirekt hiperbilirübinemisi nedenlerinden kan grubu uygunsuzlukları sık görülür. Minör kan grubu uyumsuzluğu çok ender olup, kan değişimine gereksinim gösteren ciddi hemolitik reaksiyonlara yol açabilir. Minör kan grupları arasında en sık görülenler; non-D Rh antijenleri (c,C,e,E), Kell, Duffy, Kidd ve MNS'dir. Bu çalışmada Yenidoğan Kliniği'ne indirekt hiperbilirübinemi tanısıyla yatırılan, bilinen veya saptanabilen hiperbilirubinemi nedenleri dışındaki olgularda minör kan gruplarının saptanması ve bunların olası etkilerinin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: 01.07-31.09.2009 tarihleri arasında 107 yenidoğanda sarılık nedeninin minör eritrosit antijenleriyle ilişkisi araştırıldı. ABO/Rh uygunsuzluğu, hipotiroidi, glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği, doğuştan metabolik hastalık, sepsis gibi bilinen diğer hiperbilirübinemi nedeni hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (25.06.2006/35-2009). Minör eritrosit antijenleri insan kökenli monoklonal antiserumlar kullanılarak jel santrifügasyon yöntemiyle çalışıldı. Antikor tarama testi pozitif bulunan annelerde antikor belirlemesi yapıldı. Annede mevcut antikorlara karşılık gelen ve bebekte pozitif bulunan antijenler uygunsuzluk sebebi kabul edildi. Antikor tarama sonucuna bakılmaksızın Kell,C,E,c,e antijenlerinin varlığı araştırıldı.

Bulgular: Yüz yedi yenidoğanın yedisinde (%6,5) minör eritrosit uyumsuzluğu saptandı. Kliniğe yatırılan toplam 230 indirekt hiperbilirubinemili hasta değerlendirildiğinde ise pozitiflik %3'dü. En sık uyumsuzluk dört olgu ile MNS grubundan "s" antijenine bağlıydı. Diğer antijenler ise; C, Jka, S, Lub ve N'di. Kell antijeni pozitif bulunan bir olgunun annesinde antikor tarama testi negatifti. Uygunsuzluk saptanan olguların hiç birisinde direkt coombs testi pozitifliği ya da ciddi hemoliz bulgusuna rastlanmadı. Diğer olgularla karşılaştırıldığında bu olgularda sarılık daha geç fark edilmiş ancak seyri benzer olmuştur.

Çıkarımlar: Sarılıkla gelen yenidoğanlarda minör eritrosit antijenleri düzenli çalışılmamaktadır. Ancak minör kan gruplarının da yenidoğan sarılığına yol açabileceği, ciddi hemolitik hastalık oluşturabileceği ve patolojik sarılıklarda araştırılması gerektiği akılda tutulmalıdır. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 23-9*)

Anahtar sözcükler: Alloimmünizasyon, eritrosit antijeni, hemoliz, hiperbilirübinemi, minör, subgroup, yenidoğan

Summary

Aim: ABO/Rh incompatibilities are common causes of blood group incompatibility in newborns. On rare occasions, alloimmunization due to minor erythrocyte antigens may cause severe hemolytic disease requiring exchange transfusion. Most common minor erythrocyte antigens include non-D Rh antigens (c, C, e, E), Kell, Duffy, Kidd and MNS. In this study, we aimed to investigate minor erythrocyte antigens and their possible effects in newborns who were hospitalized for indirect hyperbilirubinemia and did not have any other detectable cause for neonatal jaundice.

Material and Method: Between July 1st 2009 and September 31st 2009, 107 newborns were enrolled to investigate the relationship between minor erythrocyte antigens and neonatal jaundice. Patients with common causes of hyperbilirubinemia such as ABO/Rh incompatibility, hypothyroidism, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, inborn errors of metabolism and sepsis were excluded. The study was approved by the ethics committee ((25.06.2006/35-2009). Minor erythrocyte antigens were studied by performing gel centrifugation method using human monoclonal antibodies. Antibodies were detected in mothers with positive antibody screening. Antigens which countered the antibodies present in the mother and which were found to be positive in the infant were considered as a cause of incompatibility. Kell, C, E, c, e antigens were investigated in all newborns regardless of their antibody screening results.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şebnem Çalkavur, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye Tel.: +90 232 489 56 56 E-posta: sebnemcalkavur@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 19.03.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.10.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Results: Minor erythrocyte incompatibility was detected in 7 out of 107 newborns (6.5%). Assessment among 230 newborns hospitalized for indirect hyperbilirubinemia revealed a rate of 3% for minor erythrocyte antigen positivity. The most common incompatibility was related to "s" antigen which was detected in 4 patients. Other antigens detected included C, Jka, S, Lub and N. Only 1 patient was found to carry Kell antigen. However his mother displayed negative antibody screening. Direct coombs positivity or severe hemolysis could not be detected in any of the patients with minor erythrocyte antigen incompatibility. Although the clinical course was similar, jaundice was realized much later in these infants when compared to other infants with indirect hyperbilirubinemia.

Conclusions: Currently minor erythrocyte antigens are not being investigated routinely in neonatal jaundice. However, clinicians should keep in mind that minor erythrocyte antigens can cause indirect hyperbilirubinemia and sometimes severe hemolytic disease. Therefore they should remember to study these antigens in newborns with pathologic jaundice. (Turk Arch Ped 2013; 48: 23-9)

Key words: Alloimmunization, erythrocyte antigene, hemolysis, hyperbilirubinemia, minör, newborn, subgroup.

Giriş

Yenidoğan sarılığı zamanında doğan bebeklerde yaklaşık %60, erken doğan bebeklerde ise %80 sıklıkla görülür. Çok sık görülmesi ve yol açtığı ağır sonuçlar nedeniyle halen yenidoğan döneminin önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Erken tanınıp tedavi edildiğinde bu sonuçlar engellenebilir. Önemli olan öncelikle sarılığın fizyolojik olup olmadığının saptanması, patolojik bir sarılıkta hızla ayırıcı tanıya gidilerek tedavi edilmesidir (1-3).

Patolojik sarılıklar arasında özellikle kan grubu uygunsuzlukları sarılığın başta gelen nedenleri arasındadır. Tarihsel süreçte ön planda olan Rh duyarlılığına bağlı indirekt hiperbilirubinemiler, anti-D gamaglobülin kullanımı ile azalmış olup, günümüzde subgroup uygunsuzluklarının sıklığı artmaktadır (2-4).

Minör kan grubu uyumsuzluğunun seyrek oluşu öncelikle eritrosit antijenlerinin düşük antijenite özelliğinin bir sonucudur. Doğum öncesi tarama programları ile gebe kadınların %0,24-1'inde klinik olarak anlamlı antikolar gösterilmiştir. Minör kan grup uyumsuzluğu çok seyrek olmakla birlikte, kan değişimine gereksinim gösteren ciddi hemolitik yanıtlar gözlenebilmektedir. Bu minör kan grupları arasında en sık görülenler non-D Rh antikoları (C, C, E), Kell, Duffy, Kidd ve MNS'dir (3,4).

Çalışmamızda yenidoğan servisine indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan; ABO/Rh uygunsuzluğu, hipotiroidi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH) eksikliği, metabolik hastalık, sepsis gibi etiolojisi belirlenen hastalar dışındaki hastalarda sarılık sebebi olabilecek minör kan gruplarının sıklığı, klinik bulguları ve sonuçları araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Yenidoğan Kliniği'ne 01.07.2009-31.09.2009 tarihleri arasında indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılmış ya da Yenidoğan Kliniği'nde yatırılış sırasında sarılık saptanmış toplam 230 olgu değerlendirilmeye alındı.

Bunlar içinden ABO uygunsuzluğu, Rh uygunsuzluğu, doğuştan hipotiroidi, G6PDH eksikliği, sepsis, sefal hematoma, metabolik hastalık gibi, bilinen diğer hiperbilirubinemi nedenleri saptanabilen hastalar çalışma dışında bırakılarak, toplam 107 olgu çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan olguların yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı, gestasyonel haftası, sarılığın fark edildiği gün, doğum şekli, annenin hastalığı, annenin gebelik sayısı, akrabalık, sarılıklı kardeş öyküsü, hastanede yatış süresi, fizik muayene, anne ve bebek kan grubu, direkt Coombs, total bilirubin, direkt bilirubin, TSH, G6PD, hemogram, retikülosit saptanarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan olguların gestasyonel yaşları son adet tarihine göre belirlendi. Fototerapi ve kan değişimi tedavisinde kabul edilen total bilirubin değerleri için Amerikan Çocuk Akademisinin ve Türk Neonatoloji Derneği'nin önerileri esas alındı (5,6).

Tüm yenidoğanlara yapılan tetkikler:

Kan grubu tayini: 1 cc EDTA'lı kan örneğinde ABO/RH belirlemede jel santrifügasyon yöntemi kullanıldı. ABO doğrudan gruplama, Rh belirlemesi, Rh alt grup, minör antijenlerin belirlenmesinde EDTA'lı tam kan örnekleri, ABO dolaylı olarak gruplama ile antikor tarama ve antikor belirleme testlerinde serum örnekleri kullanıldı.

Yenidoğanlarda doğrudan ABO belirlemesi ile birlikte Rh ve Zayıf D (D') belirlemesi ve direkt Coombs testi (DG Gel Neonatal, Diagnostic Grifolds, S.A, Spain) yapıldı. Tüm yenidoğanlarda Kell (K) antijeni ve Rh altgrup (C,c,E,e) antijenleri de (DG Rh Subtyping, Diagnostic Grifolds, S.A, Spain) araştırıldı.

Direkt Coombs testi: Yenidoğan kan grubu belirlemede pozitif bulunan olgularda jel santrifügasyon yöntemiyle C3d ve IgG varlığı (DG Gel Neonatal, Diagnostic Grifolds, S.A, Spain) araştırıldı.

Total bilirubin: Alınan venöz kan örneklerinden, Jendrassik-Grof method ile (Bechman-coulter -DXC clinical systems USA) ölçüldü.

Direkt bilirubin: Alınan venöz kan örneklerinden diyazotize sülfonilik asit yöntemiyle (Bechman Coulter DXC Clinical Systems, USA) ölçüldü, 1,5-2 mg/dL üzerinde direkt bilirubin ya da toplamın %10-15'in üzerinde olanlar direkt hiperbilirubinemi olarak değerlendirildi.

TSH, FT₄ ölçümleri; Alınan venöz kan örneklerinden elektrokemilüminisens yöntemi (Roche Elecsys) ile çalışıldı, FT₄ düzeyi (0,9-2,6) 0,9 ng/dL arasında olan ve TSH'ın 20 µU/ml'den düşük olması normal kabul edildi.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi ölçümü: EDTA'lı tüpe alınan kandan el ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı, 6-14,5 U/gr Hb arasındaki değerler normal kabul edildi.

Hemogram ve retikülosit sayımı: EDTA'lı tüpe kan alınarak lazerle okuma ve hücresel boyama yöntemiyle (Horiba ABX, Diagno Group) çalışıldı ve anemi saptanan hastalar belirlendi (7).

Etiolojide sarılık nedeni saptanamayan 107 olguda, annede antikor testi pozitif bulunan olgularda annede minör eritrosit antikorlu, bebekte ise minör eritrosit antijen tayini yapılarak, annede saptanan antikora karşılık gelen antijen bebekte uygunsuzluk sebebi olarak kabul edildi.

Çalışılan minör kan grup sistemleri ve antijenleri: Kell kan grup sistemi (K,k, Kpa, Kp b), Duffy kan grup sistemi (Fya Fyb), Kidd kan grup sistemi (Jka, Jkb, JkaJkb), Lutheran kan grup sistemi (Lua, Lub), MNS kan grup sistemi (M,N,S,s, U), Lewis kan grup sistemi (Lea, Leb), Rh sub gruplarıdır (C,E,c,e).

Anneye yapılan tetkikler: EDTA'lı 2 cc kan örneğinde, doğrudan ve dolaylı olarak ABO belirlemesi ve Rh belirlemesi (DG Gel ABO/Rh, Diagnostic Grifolds, S.A, Spain) yanı sıra dört farklı hücre dizisi kullanılarak antikor tarama testi (Serascan Diana 4P, Diagnostic Grifolds, S.A, İspanya) yapıldı. Antikor tarama testi pozitif bulunan annelerde özgül eritrosit süspansiyonlarıyla (Identisera Diana P, Diagnostic Grifolds, SA, İspanya) minör eritrosit antikor belirlemesi yapıldı.

Antikor tarama testi pozitif bulunan annelerin bebeklerinde minör eritrosit antijenleri çalışıldı: Yenidoğanlarda minör eritrosit antijenleri için insan kökenli özgül monoklonal antikorlarla Jka Jkb, S, s (Bioscot, Millipore Limited, UK), insan kökenli poliklonal antikorlarla Fya, Fyb, Lua (Alba Bioscience, UK) varlığı; fare kökenli özgül monoklonal antikorlarla da M, N, Lea, Leb (Bioscot, Millipore Limited, UK), k ve Lub (Alba Bioscience, UK) varlığı, üretici firma önerisi doğrultusunda nötral (DG Gel Neutral, Diagnostic Grifolds, S.A, İspanya) veya anti-human globülinli (DG Gel Coombs, Diagnostic Grifolds, S.A., İspanya) jel kartlarında araştırıldı. Annede saptanan antikorlara karşılık gelen antijene sahip yenidoğanlarda minör eritrosit antijeni uygunsuzluğunun var olduğu kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Computer Software) for Windows 11,0 (SPSS Inc.Chicaco, IL) programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; ortalama değerler, ortalama standart sapma, sayısal değerler ve yüzde oranlar belirlendi. Sayımla belirlenen değerler için χ^2 testi, ölçümle belirlenen değerler için ikili karşılaştırmalarda student-t testi, üçlü karşılaştırmalarda varyans analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Tüm sarılıklı olguların etiolojik değerlendirmesi Tablo 1'de verilmiştir. İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri belirlenebilen olgular çalışma dışında bırakıldıktan sonra çalışmaya alınan ve hiperbilirubinemi nedeniyle izlemi yapılan 107 olgunun anne gebelik sayıları değerlendirildiğinde, 61 annenin (%57,0) birinci gebeliği, 33 annenin (%30,8) ikinci gebeliği, 13 annenin (%12,2)

ise üç ve üzeri gebeliği idi. Anne hastalık öyküsüne bakıldığında; dört (%3,7) annede gestasyonel diyabet, bir (%0,9) annede antepartum kanama, bir (%0,9) annede hipotiroidi, üç (%2,8) annede ise hipertiroidi vardı. Annelerin 98'inde (%91,6) herhangi bir hastalık tanımlanmadı. Anne ile baba arasında akrabalık öyküsü 12 (%11,2) olguda vardı. Kardeşlerinde sarılık öyküsü olan hasta sayısı sekiz (%7,5), kardeşlerinde sarılık olmayan hasta sayısı 38 (%35,5) iken, kalan 61 (%57,0) hasta ailenin ilk bebeği idi.

Elli altı bebek (%52,3) normal vajinal yolla, 51'i (%47,7) ise sezaryen ile doğmuşlardı. Olguların 64'ü (%59,8) erkek, 43'ü (%40,2) kızdı. On dört olguda SGA saptandı. Yüz yedi hastanın 105'i (%98,1) indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla; ikisi (%1,9) yenidoğanın geçici taşıpnesi tanısıyla yatırılmıştı. İndirekt hiperbilirubineminin yanısıra 35 (%32,7) olguda eşlik eden hafif dehidratasyon vardı. Yüz yedi olgunun genel özellikleri Tablo 2'de, genel laboratuvar değerleri ise Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Tüm hiperbilirubinemili olguların etiolojik dağılımı

Etioloji	Olgu sayısı (%)
ABO uygunsuzluğu	56 (%24,3)
Rh uygunsuzluğu	29 (%12,6)
İdrar yolu enfeksiyonu	14 (%6)
Minör kan grubu uygunsuzluğu	7 (%3)
Hipotiroidi	7 (%3)
Sepsis	6 (%2,6)
Sefal hematom	6 (%2,6)
Omfalit	3 (%1,3)
Metabolik hastalık	2 (%0,8)
Bilinmeyen	100 (%43,4)
Toplam	230 (%100)

Tablo 2. Yüz yedi olgunun genel özellikleri

	Ort±SS	En küçük-En büyük
Annenin gebelik sayısı	1,76±1,41	1-11
Doğum haftası	38,3±2,11	31-42
Doğum ağırlığı (g)	3084±546	1600-4400
Sarılık başlangıcı (gün)	3,85±1,89	1-10
Başvuru yaşı (gün)	6,87±4,75	1-23
Başvuru ağırlık (g)	2905±558	1500-4270
Yattığı gün sayısı	3,37±2,34	1-15

Olguların kan grupları değerlendirildiğinde, en fazla görülen kan grubu 44 (%41,1) olguda O Rh pozitif, 43 (%40,2) olguda A Rh pozitif, en az görülen kan grubu %0,9 ile B Rh negatif idi. AB Rh negatif kan grubu saptanmadı. Direkt Coombs testi bir hastada pozitif olarak saptandı. Ancak bu olguda yapılan antikor tarama testi negatif geldi.

Hiperbilirubinemili 230 hasta değerlendirildiğinde minör eritrosit antijenlerinin oranı %3 olarak bulundu. Çalışmaya alınan 107 hastanın yedisinde (%6,5) minör eritrosit uyumsuzluğu saptandı. Yedi olgunun içinde en sık uyumsuzluk dört (%3,7) olgu

ile MNS grubundan “s” antijeni ile ilgiliydi. Diğer uyumsuzluk bulunan antijenler ise C, Jk^a, S, Lu^b, N'di. Kell antijeni bir olguda gözlemlendi. Ancak bu olguda anne antikor tarama testi negatif saptandı. Anne antikor testi pozitif bulunan yedi olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Antikor tarama testi pozitif olan olgular, diğer olgularla cinsiyetlerine ve doğum ağırlıklarına göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,589), (p=0,335) sırasıyla.

Antikor tarama testi pozitif gelen olgular ile diğer olgular karşılaştırıldığında yaş, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, yattığı gün sayısı, annenin gebelik sayısı, yatış bilirübini, çıkış bilirübini, hastanede yattığı gün, hemogram, retikülosit, G6PD, TSH değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5). Sarılık başlangıç günü, anne antikor tarama testi pozitif saptanan olgularda anlamlı olarak daha geç bulundu (p=0,025).

Hastaların tamamının tedavisinde fototerapi uygulandı. Fototerapi tedavisi sırasında deri döküntüsü dışında başka komplikasyon görülmedi. Toplam 21 (%19,6) olgunun başvurudaki total bilirubin düzeyi kan değişim sınırının üstünde saptandı. Bu olguların iki tanesi annede antikor tarama testi pozitif saptanan olgulardandı. Diğer olgular ile karşılaştırıldığında bilirubin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

Tablo 3. Yüz yedi olgunun başvurudaki laboratuvar değerleri

	Ortalama±SD	En küçük-En büyük
Yatış bilirubin (mg/dL)	18,77±2,94	11,80-29,70
Çıkış bilirübini (mg/dL)	9,22±1,80	4,10-12,80
Hemogram (g/dL)	15,68±2,22	5,70-19,80
Retikülosit (%)	1,41±0,93	0,50-6,00
G6PD (U/grHb)	11,55±2,42	6,60-18,00
TSH (µu/mL)	8,16±6,16	0,37-18,00

G6PD: glükoz 6 fosfat dehidrogenaz, TSH: Tiroid salgılatıcı hormon

Tablo 4. Minör antijen uygunsuzluğundan sorumlu bulunan antijenler ve klinik ve hemolize ilişkin bulgular

Olgu no	1. olgu	2. olgu	3. olgu	4. olgu	5. olgu	6. olgu	7. olgu
Başvuru yaşı (gün)	4	4	14	9	7	7	7
Doğum ağırlığı (g)	2900	4030	2600	2750	3050	2900	2900
Doğum haftası	40	40	39	36	38	37	37
Doğum şekli	NSVY	C/S	NSVY	NSVY	NSVY	C/S	C/S
Cinsiyeti	E	E	K	E	E	K	K
Vücut ağırlığı (g)	2720	3600	2870	2570	2650	2520	2500
Sarılık başlangıcı (gün)	4	4	5	5	4	5	6
Yatış bilirübini (mg/dL)	19	20,3	22,2	17,7	25,5	15,6	17,2
Çıkış bilirübini (mg/dL)	9,8	9,8	10,6	11,8	7	9,3	9,5
Yattığı gün sayısı	2	3	5	2	9	2	3
Hemogram (mg/dL)	13,8	18,2	15,6	14,6	13,7	19,8	15,5
Retikülosit (%)	1,1	0,8	0,7	1	1,1	0,7	1
Kardeş sarılık öyküsü	-	-	-	-	-	+	+
Annenin gebelik sayısı	1	1	2	1	1	2	2
Anne hastalığı	-	GDM	-	-	-	-	-
Bebek kan grubu	A Rh+	A Rh+	A Rh+	O Rh+	O Rh+	O Rh+	O Rh+
Anne kan grubu	A Rh+	A Rh+	A Rh+	O Rh+	ARh+	O Rh+	O Rh+
Uyumsuzluk Sebebi Antijenler	Lu ^b , s	N,S,s	S	Jk ^a	C	S	S

Tablo 5. Anne antikor tarama testi pozitif bebekler ile diğer bebeklerin genel özellikleri ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Anne ATT (+) Olgular	ATT (-) Olgular	p
Yaş (gün)	7,42±3,40	6,84±4,84	0,351
Doğum haftası	37,80±1,77	38,40±2,14	0,263
Doğum ağırlığı (g)	3018±467	3088±553	0,416
Vücut ağırlığı (g)	2775±395	2914±568	0,514
Sarılık başlangıcı (gün)	4,71±0,75	3,79±1,94	0,025
Yattığı gün	3,71±2,56	3,35±2,33	0,719
Gebelik sayısı	2,0±1,41	1,75±1,42	0,451
Yatış bilirübini (mg/dL)	19,6±3,36	18,71±2,92	0,476
Çıkış bilirübini (mg/dL)	9,68±1,45	9,19±1,82	0,677
Hemogram (gr/dL)	15,52±2,67	15,70±2,20	0,579
Retikülosit (%)	1,20±0,80	1,42±0,94	0,293
G6PD (U/grHb)	11,95±3,12	11,52±2,38	0,729
TSH (miu/mL)	7,10±6,30	8,24±6,17	0,478

ATT: Antikor tarama testi, G6PD: glukoz 6 fosfat dehidrogenaz,
TSH: tiroid salgılatıcı hormon

bulunmadı ($p>0,05$). İki olguya kan değişimi yapıldı. İki olgunun da direkt Coombs testi ve annede antikor tarama testi negatif idi. İki olguda uzamış sarılıkla beraber hemoliz bulgularının ve aneminin saptanması nedeniyle fototerapi tedavisi yanında eritrosit süspansiyonu (ES) ve intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi verildi. Bu hastaların direkt Coombs testi ve antikor tarama testleri negatif saptandı.

Yüzyedi olgudan 25'inde (%23,4) anemi saptandı. Bunlardan iki olgunun minör eritrosit antijeni pozitif bulundu. Diğer 23 olgunun anne antikor tarama testi negatif saptandı. Antikor tarama testinde pozitiflik ile anemi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,518$). Minör antijen uygunsuzluğundan sorumlu bulunan antijenler ile klinik ve hemolize ilişkin bulgular Tablo 4'de verilmiştir.

Tartışma

Patolojik yenidoğan sarılıklarının en sık görülen nedeni kan uyumsuzluklarına bağlı hemolitik hastalıklar olup, bunlar ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları olup, yenidoğanın eritrositlerindeki antijenlere karşı, annede oluşan antikorlar sonucunda ortaya çıkar. Canlı doğumların yaklaşık %15'inde bu risk olmakla birlikte, hastalık belirtileri sadece %0,3 ile %2,2 bebekte ortaya çıkmaktadır (13). Günümüzde, gebelikte Rh negatif olduğu saptanan gebelere anti-D immünoglobulin uygulaması bilinen bir uygulama olduğundan, yenidoğan sarılıklarında Rh uyumsuzluğu görülme oranları giderek düşmektedir (4).

Bir diğer uyumsuzluk nedeni de ABO sistemine ait uyumsuzluklardır (11). İspanya'dan bildirilen bir çalışmada, sağlıklı zamanında doğmuş bebeklerde ABO uygunsuzluğu %13,6 oranında, ABO'ya bağlı şiddetli hiperbilirubinemi %2,21 oranında bildirilirken, ABO uygunsuzluğu olanlarda ise şiddetli hiperbilirubinemi %16,27 oranında bildirilmiştir (8). Ülkemizden bildirilen yayınlarda ise, hiperbilirubinemiyle izlenen olgularda; ABO uyumsuzluğunu Kocabay ve ark. (9) %32,9, Satar ve ark. (10) %38,9, Özkaya ve ark. (11) %20 oranında saptarlarken, Rh uyumsuzluğunu Kocabay ve ark. %15,2, Satar ve ark. %6, Özkaya ve ark. ise %9,6 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde ABO uygunsuzluğunu %24,3, Rh uygunsuzluğunu ise %12,6 oranında saptadık.

Günümüzde hiperbilirubinemili yenidoğanların araştırılması sonucunda saptanan subgrup uygunsuzluklarının sıklığı artmaktadır (4,5). Yenidoğan hemolitik hastalığı olgularının %3'ünden sorumlu olan bu antijenlerden en fazla bilinenleri, Kell, Duffy, Diego, Kidd, MNS, C ve E olup, yenidoğan döneminde Rh hastalığına benzer bir hemoliz tablosuna yol açabilirler. Kell antijeni ile daha sık, Duffy, Lewis, Kidd, MNS ve diğer minor kan gruplarıyla da daha nadir olmak üzere hemolitik hastalık görülebilmektedir. Kell sistemine ait antijenler, A ve B antijeni hariç tutulduğunda, D antijeninden sonra antijenik özelliği en kuvvetli yapılardır. Kell antikorları invitro olarak Coombs testi ile gösterilirler. Hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve yenidoğan hemolitik hastalığı oluşturabilirler (5,15,12).

Subgrup uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıkta, hastalığın spektrumu subklinik hemolizden, aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar geniş bir seyirde değişebilir. Tanı ve tedavisi de Rh uyumsuzluğuna benzer şekildedir (13). Hemolitik hastalığa neden olan eritrosit alloimmünizasyonunun sıklığını belirlemek üzere yapılan bir çalışmada indirekt Coombs testi pozitif olan 452 kadın arasında ölüme yol açan hemolitik hastalığın gelişimine neden olan antikorların sıklığı: anti-D %18,4; anti-E %14; anti-c %5,8; anti-C %4,7; anti-Kell %22; anti-MNS %4,7; anti-Fya (Duffy) %5,4 ve anti-Jka %1,5 olarak saptanmıştır (14). Polonya'da yapılan bir çalışmada annede antikor testi pozitif saptanmış 507 fetus ve yenidoğanın 106'sında anti-D dışı antikor olduğu belirlenmiştir. Bunların 46'sında (43%) Rh subgrupları (C,c,E,e,G,Rh17), 35'inde (%33) K ve k (sadece 1), ve geri kalan 25'inde (%24) diğer antijenler saptanmıştır (15). Gebelerde anti-D dışı eritrosit alloimmünizasyonunu belirlemek ve olası hemolitik hastalık gelişimine karşı önceden tedbir alınması amaçlı farklı üç aylarda taramalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda klinik olarak ilişkili anti-D dışı alloantikor yayınlığı %0,15-0,27 arasında, buna bağlı şiddetli hemolitik hastalık yayınlığı ise %0,01-0,03 arasında saptanmıştır (16,17).

Minör kan grupları ile olan araştırmalar genellikle hemolitik hastalık saptanan yenidoğanlarda bildirilmiştir. Özkaya ve ark. (17) yaptıkları çalışmada subgrup uygunsuzluklarını %10,4 oranında bildirmişlerdir. Çalışmamızda hiperbilirubinemili 230 hasta içinde minör eritrosit antijenlerinin oranı %3 olarak bulundu.

Etiolojisi saptanamayan 107 olgunun yedisinde ise (%6,5) minör eritrosit uyumsuzluğu saptandı. Yedi olgunun içinde en sık uyumsuzluk dört (%3,7) olgu ile MNS grubundan "s" antijeni idi. Diğer uyumsuzluk bulunan antijenler ise; C, Jka, S, Lub, N antijenleriydi. Kell antijeni bir olguda gözlemlendi. Ancak bu olguda anne antikör tarama testi negatif saptandı. Çalışmamızda subgrup uygunsuzluğu saptadığımız hiçbir olguda hemoliz bulgusuna rastlanmadı. Subgrup uygunsuzluğuna bağlı durumlarda, örneğin Kell antijeni ile ilgili durumlarda öncelikle eritroblast yıkımı olması nedeniyle anemi bulgusu hemolizden önce görülebilir (18). Ancak subgrup uygunsuzluğu kabul ettiğimiz olgu grubumuzda hemoglobin değerleri de, uygunsuzluk olmayanlardan farklı saptanmadığından ve normal değerlerde olduğundan, varolan sarılığın asıl nedeninin subgrup uygunsuzluğu mu olduğu, yoksa yapılan tetkiklerle saptanamamış bir nedene mi bağlı olduğu da akla gelen sorular arasındadır.

Minör kan grup uyumsuzluğunda çok seyrek olmakla birlikte, kan değişimine gereksinim gösteren ciddi hemolitik reaksiyonlar gözlenebilmektedir. Anti E'ye bağlı pozitif direkt antiglobulin pozitifliği de olan ve iki kez kan değişimi gerektiren bir olgu ülkemizden bildirilmiştir (19). Tayvan'daki Çin toplumunda, on yıllık dönemde yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişen 2615 çocuk arasında 15 olguda annedeki antikörlere bağlı hemolitik hastalık saptanmış olup, sıklık %0,01 olarak bildirilmiştir. Altı olgu anti E, üç olgu anti E+c, 3 olgu anti D, bir olgu anti c ve birer olgu da anti-Hil ve Anti-Mur'a karşı saptanmış ve üçü anti D olmak üzere yedi olguda kan değişimi gerekmiştir (20). Çalışmamızda sadece uygunsuzluk nedeni C antijeni olarak saptanan bir olguda bilirubin düzeyi kan değişimi sınırında saptandı, ancak yoğun fototerapi sonucunda kan değişimi gerektirmedi. Tüm olgularda fototerapi sonrası sarılık değerleri diğer bebeklerle aynı sürede azalma gösterdi.

Yapılan çalışmalarda uyumsuzluk saptanan olgularda yaklaşık %33 oranında direkt Coombs testi pozitif bulunmuştur. Hemolitik anemi bulgusu olan olgularda direkt Coombs testi pozitifliği her zaman eşlik etmeyebilir. Direkt Coombs testinin negatif bulunması da uyumsuzluk olmayacağını bir göstergesi değildir. Bu durumun minör eritrosit antijenlerinin zayıf antijenik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (21). Çalışmamızda da minör eritrosit antijeni uygunsuzluğu görülen olguların hiç birinde direkt Coombs pozitifliği saptanmadı.

Çalışmamızda subgrup uygunsuzluğu saptanan olguların diğer olgularla karşılaştırılmasında, bildirilen sarılık başlangıcının istatistiksel olarak anlamlı olarak daha geç olduğu görüldü. Bu durum ailelerin sarılıkla ilgili bilgi ve dikkatlerinin farklı olmasından dolayı olabilir. Ayrıca saptadığımız subgrup uygunsuzluklarının hiçbirisinde direkt Coombs pozitifliği ve hemoliz bulgusu saptanmadığından, bebeklerde daha yavaş bir seyirle artış gösteren sarılığın ancak ilerleyen günlerde ailelerin dikkatini çekecek düzeye gelmesi ile ilişkilendirilebilir. Yüz yedi olgudan %32'sinin hafif dehidratasyonunun olması; anne sütü sarılığı dışında yaz döneminde yapmış olduğumuz çalışmada beslenme yetersizliği, aşırı su kaybı gibi nedenlerin de hastaneye yatışta etkili olduğu olarak yorumlandı.

Subgrup uygunsuzlukları açısından gebelerde anti D dışı eritrosit alloimmünizasyonu taramaları düşük sıklıkta olmaları nedeniyle kimi ülkelerde bu taramalar önerilmemekteyse de, kimilerinde çok düşük de olsa şiddetli hemolitik hastalık riski nedeniyle yapılabilir olarak değerlendirilmektedir (20,21). Ülkemizde de Rh alloimmünizasyonuna bağlı hemolitik hastalıklar henüz tam olarak önlenemediğinden, böyle bir tarama gündemde değildir.

Sonuç olarak çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılarak izlenen ve sarılık etiolojisi saptanamayan olgularda %6,5 oranında minör eritrosit antijeni uygunsuzluğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda her ne kadar subgrup uygunsuzluğuna bağlı hiçbir olguda hemoliz saptanmamış olsa da, minör kan gruplarının da yenidoğan sarılığına yol açabileceği akıldan çıkarılmamalı ve özellikle nedeni belirlenemeyen patolojik sarılıklarda ve hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda ileri tetkik olarak minör kan grupları da araştırılmalıdır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113(4): 775-80.
2. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(4): 265-71.
3. Marsh WL, Pehta J. Erythrocyte blood groups in humans. In: Nathan DG, Oski FA. (eds). *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 1663-91.
4. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(4): 207-14.
5. 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.
6. Yurdakök M, Erdem G. Neonatoloji. İçinde: Alpay F. Sarılık (eds). 1. Baskı. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği, 2004: 559-78.
7. Oski FA. The erythrocyte and its disorders. In: Nathan DG, Oski FA (eds) *Hematology of infancy and childhood*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 218-43.
8. Covas Mdel C, Medina MS, Ventura S, et al. [ABO hemolytic disease and developing of significant hyperbilirubinemia in term newborns: early predictive factors. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(1): 16-25.
9. Kocabay K, Öncü T, Koç A, et al. Elazığ'da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etiolojisinin araştırılması ve prognoz. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1996; 10: 63-7.
10. Satar M, Atıcı A, Evliyaoğlu N, Narlı N, Savaş N, Posat M. Çukurova bölgesinde yenidoğan hiperbilirubinemisi. *Ege Tıp Dergisi* 1997; 36: 23-7.
11. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Karademir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, RH ve subgrup (Kell, c, e) uyumsuzlukları. *Türk Ped Arş* 2000; 35: 30-5.
12. Narang A, Jain N. Haemolytic disease of newborn. *Indian J Pediatr* 2001; 68(2): 167-72.
13. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Hematological morbidity and management in neonates with hemolytic disease due to red cell alloimmunization. *Early Hum Dev* 2011; 87(9): 583-8.
14. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997; 89(2): 272-5.
15. Lenkiewicz B, Zupanska B. Significance of alloantibodies other than anti-D hemolytic disease of the fetus and newborn (HDF/N). *Ginekolog Pol* 2003; 74(1): 48-54.

16. Filbey D, Hanson U, Wesström G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 years study in central Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(9): 687-92.
17. Lee CK, Ma ES, Tang M, Lam CC, Lin CK, Chan LC. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy--a review of cases from 1997 to 2001. *Transfusion Med* 2003; 13: 227-31.
18. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn, and perinatal management. *Obstet Gynecol* 1985; 66(4): 473-6.
19. Sarici SU, Alpay F, Yeşilkaya E, Ozcan O, Gokcay E. Hemolytic disease of the newborn due to isoimmunization with anti-E antibodies: a case report. *Turk J Pediatr* 2002; 44(3): 248-50.
20. Wu KH, Chu SL, Chang JG, Shih MC, Peng CT. Haemolytic disease of the newborn due to maternal irregular antibodies in the Chinese population in Taiwan. *Transfus Med* 2003; 13(5): 311-4.
21. Thakral B, Agrawal SK, Dhawan HK, Saluja K, Dutta S, Marwaha N. First report from India of haemolytic disease of newborn by anti-c and anti-E in Rh (D) positive mothers. *Hematology* 2007; 12(5): 377-80.