

DOI: 10.38136/jgon.666759

Intravenöz İmmünoglobulin ve Eritrosit Transfüzyonu ile Tedavi Edilen Bir Anti-C izoimmünizasyonu: Vaka Takdimi**An Anti-C Isoimmunization Treated with Intravenous Immunoglobulin and Erythrocyte Transfusion: A Case Report**Fatma İYİĞÜN¹Elmas YILMAZ²İstemi ÇELİK³Ahmet Yağmur BAŞ³Nihal DEMİREL³

ID Orcid ID: 0000-0003-4770-4112

ID Orcid ID: 0000-0002-8934-3477

ID Orcid ID: 0000-0002-2952-8154

ID Orcid ID: 0000-0002-1329-2167

ID Orcid ID: 0000-0003-2044-2212

¹ Yozgat Şehir Hastanesi- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yozgat, Türkiye² Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye³ Etlık Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Yenidoğan hemolitik hastalığı (YHH) nedenleri içerisinde minör kan grubu uygunsuzluğunun önemi giderek artmaktadır. Major kan grubu uygunsuzluğu bulunmayan ve hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda minör kan grubu uyumsuzluğu da düşünülmelidir. Minör kan grubu uyumsuzluğu olgularında subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren yenidoğan sarılığına kadar değişkenlik gösteren tablolar görülebilir. Rh sistemi içinde yer alan C antijenine karşı gelişmiş anti-C antikoları hafif seyirli anemi ve hiperbilirubinemi ile seyreden izoimmünizasyona neden olur. Burada hafif- orta şiddette izoimmünizasyon gösteren, hayatının ikinci haftasında fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi ve transfüzyon gerektiren anemisi olan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, hemolitik anemi, anti-C uygunsuzluğu, intravenöz immünoglobulin

ABSTRACT

The importance of minor blood group incompatibility is gradually increasing among the causes of neonatal hemolytic disease. Minor blood group incompatibility should also be considered in newborns with hemolytic disease and no major blood group incompatibility. In cases of minor blood group incompatibility, presentations varying from subclinical hemolysis findings to active hemolysis and neonatal jaundice requiring exchange transfusion can be observed. Anti-C antibodies developed against the C antigen in the Rh system cause isoimmunization with mild anemia and hyperbilirubinemia. Here, a case with mild to moderate isoimmunization, hyperbilirubinemia requiring phototherapy and anemia requiring transfusion in the second week of his life is presented.

Key words: Neonate, hemolytic anemia, anti-C incompatibility, intravenous immunoglobulin

GİRİŞ

Minör kan grubu uygunsuzluğu yenidoğan hemolitik hastalıklarının (YHH) %3-5'inden sorumludur. Anti-D gamaglobülinin kullanım sıklığının artması ile YHH etiolojisinde minör kan grubu uygunsuzluğunun önemi artmıştır. Bu grupta Kell, Duffy, Kidd, MNSs ile Rh sistemi içinde bulunan E, e, C, c antijenleri bulunur. Anti-D antikolarından sonra sıklık sırasına göre anti-E, anti-C ve anti Kell antikoları YHH nedenidirler (1). Literatürde bilinen anti-C izoimmünizasyonu olguların çoğu hafif-orta şiddette anemi ve sarılık şeklindedir (2-3). Yenidoğan hemolitik hastalığında; fototerapi, kan değişimi ve gebelikte ortaya çıkan şiddetli vakalarda ise intrauterin transfüzyona kadar giden tedavi seçenekleri vardır. İntravenöz immünoglobulin (İVİG) yenidoğan dönemindeki izoimmün hemolitik anemiye bağlı kan değişimi

mi sıklığını azaltmak için kullanılabilir (4). Bu yazıda minör kan grubu C uygunsuzluğu saptanan anemi ve hiperbilirubinemi ile izlenen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Yirmi altı yaşındaki annenin 37 gebelik haftasında dördüncü gebeliğinden dördüncü yaşayan olarak sezaryen ile hastanemizde 2500 gram ağırlığında doğan erkek bebek normal fizik muayene bulguları ile doğumdan iki gün sonra kontrol muayenesi planlanarak taburcu edildi. Doğum öncesi öyküde özellik olmadığı, anne-babanın birinci derece kuzen olduğu, yaşayan iki sağlıklı kardeşinde yenidoğan döneminde sarılık öyküsü olduğu öğrenildi. Doğum sonrası on dördüncü günde gözünde akıntı yakınması ile polikliniğimize getirilen hastanın fiziksel incelemesinde cilt ve skleralarda ileri derecede sarılık dışında bulgu yoktu.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Fatma İYİĞÜN

Yozgat Şehir Hastanesi- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yozgat, Türkiye.

E-mail: drfatmaguzel@gmail.com

Başvuru tarihi : 28.12.2019

Kabul tarihi : 24.02.2020

Ensefalopati bulgusu saptanmadı. Tonusu normaldi. Göbek kordonu düşmüştü. Hasta evde anne sütü ile beslenmiş, patolojik kilo kaybı olmamış ve doğum tartısını yakalamıştı. Laboratuvar incelemelerinde serum total ve direkt bilirubin düzeyleri sırasıyla 26,8 mg/dl ve 2 mg/dl, hemoglobin 10,1 g/dl, beyaz küre sayısı 16470/mm³, trombosit sayısı 851000/mm³, kan grubu B Rh (+), direkt Coombs testi negatif olarak saptandı. Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, fragmente eritrositler saptandı, atipik hücre görülmedi. Anne kan grubu B Rh (+) idi. Hiperbilirubinemi ve anemi nedeni ile bakılan minör kan gruplarında anne: C (-) c (+) E (+) e (+) Kell (-), bebek: C (+) c (+) E (+) e (+) Kell (-) olarak saptandı. Annede indirekt Coombs testi negatif olarak sonuçlandı. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. Transfontanel ve abdominal ultrasonografileri normal olarak raporlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak anti-C'ye bağlı minör kan grubu uygunsuzluğuna bağlı YHH tanısı kondu. Fototerapi tedavisinin 4. saatinde total bilirubin düzeyi 20 mg/dl idi ve yoğun fototerapi devam edildi. Tedavinin 16. saatinde total bilirubin değeri 14mg/dl'ye düşen ancak anemisi gelişen, venöz hematokriti %29,9, hemoglobini 7 gr/dl olan hastaya 1 gr/kg İVİG verildi ve 15 ml/kg minör kan grubu uyumlu eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Fototerapisine aralıklı devam edilen hastanın postnatal 19. gününde bakılan rebound total bilirubini 12,2 mg/dl ve hemoglobini 13,2 gr/dl olması üzerine taburcu edildi. 3 aylık takibi süresince tekrar hiperbilirubinemi ve anemisi olmadı.

TARTIŞMA

Yenidoğanda izoimmün hemolitik aneminin en sık nedeni kan grubu uyumsuzluklarıdır. Anti-D immunglobulin kullanımının yaygınlaşması ile Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmün hemolitik anemi vaka sayısı azalmaktayken minör kan grubu uygunsuzluklarının önemi artmaktadır. Minör kan grubu uygunsuzluğunda ABO ve Rh grup uygunsuzluğuna benzer şekilde maternal antikorların fetüs ve yenidoğanda hemolize yol açması patogeneizde rol alır. İlk antijenik uyarı ile oluşan IgM yapısında olan maternal antikorlar plasentayı geçemez ve fetüsü etkilemez. Tekrarlayan antijenik uyarılar IgG yapısında antikorlar oluşmasına ve bu antikorların titresinin artmasına yol açar. Plasentayı geçen bu antikorlar annede indirekt coombs testi pozitifliğine ve bebekte klinik şiddeti değişken hemolitik hastalığa sebep olur (2). İntrauterin dönemde fetüse geçen antikorlar hidrops fetalis ve fetal kayıp nedeni olabilir. İmmünizasyonun düşük oranda gerçekleştiği hafif vakalarda klinik bulgular doğumdan sonra hafif ve uzamış sarılık ile ortaya çıkabilmektedir (1).

Rh grubu antijenlerden olan C antijenine karşı izoimmünizasyon

oluşması, genellikle yenidoğan döneminde tanınan hafif-orta anemi ile seyredir. Ağır hemoliz beklenmemekle birlikte literatürde hidrops ile seyreden ve fetal kayıp ile sonuçlanan vakalar mevcuttur (5). Byers ve ark. fetal dönemde anemi tanısı konan ve hem intrauterin transfüzyon hem de yenidoğan döneminde kan değişimi ile anemisi tedavi edilen anti-C antikorlara bağlı ağır hemoliz vakası bildirmişlerdir (6). Biberoglu ve ark. ise hidrops fetalis saptanan anti-C izoimmünizasyon vakası tanımlamışlardır (7). Bolat ve ark. postnatal ilk günde ortaya çıkan hiperbilirubinemi ve hafif anemisi (hematokrit %37) olan bir hastada anti-C izoimmünizasyonu tanısı konularak fototerapi ve İVİG ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir (3). Filbey ve ark. anti-C izoimmünizasyonu olan ve hafif-orta anemi şeklinde seyreden 12 vakanın hiçbirinde fototerapi ve kan değişimine gerek duyulmadığını (8), Howard ve ark. ise anti-C izoimmünizasyonu olan 15 yenidoğanın değerlendirmesinde direkt coombs testinin sadece 2 bebekte pozitif olduğunu ve bu iki olguda eşlik eden ABO uygunsuzluğu da bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 15 olgudan sadece birinde fototerapi gereksinimi olan hiperbilirubinemi ile karşılaşıldığı ve transfüzyon ve kan değişimi gereksinimi olmadığı bildirilmiştir (9). Ülkemizden yapılan bir vaka takdiminde anti-C izoimmünizasyonu ile periferik kan yaymasında hemoliz görülmüş olmasına rağmen direkt coombs testi negatif olan üç olguda sadece uzamış sarılık saptanmış olup yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü ve takiplerinde tedavi gereksinimleri olmamıştır (10). Literatürde daha çok hafif-orta anemi ve uzamış sarılık şeklinde bulgu veren vakalar bildirilmekle birlikte hastamızda şiddetli hemoliz bulgularına bağlı olarak kan değişim sınırının üzerine çıkan hiperbilirubinemi, transfüzyon gerektiren anemi ve hemolizi engellemek amacıyla İVİG tedavi ihtiyacı mevcuttu. Hastamızın özellikleri dikkate alındığında anti-C izoimmünizasyonunun beklenenden daha ciddi bulgulara yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalarda minör kan grubu açısından uyumsuzluk saptanan olguların sadece üçte birinde direkt coombs testi pozitifliği bulunmuştur. Direkt Coombs testi negatifliğinin uyumsuzluk olmadığını göstermediği, minör eritrosit antijenlerinin zayıf antijenik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (2).

Üreme çağındaki kadınlarda indirekt antikor aranması konusunda yapılmış detaylı bir çalışmada 37506 örneğin değerlendirildiği ve 615 örnekte antikor pozitifliği saptandığı ve bu antikor pozitifliği saptanan olgular içinde C, Kell, D ve E uygunsuzluğunun sırasıyla %4,9, %22, %18,4, %14 ve %5,8 olduğu bildirilmiştir (11).

Günümüzde anti-D gamaglobülin kullanımının yaygınlaşması

kan değişimi gereksinimini azaltmıştır (4). Az sayıda gerçekleştirilen kan değişimi sırasında çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir (4). İVİG tedavisi kan değişimi ve anemi riskini azaltmak için kullanılabilir tedavi seçeneklerinden biridir. Rh ve ABO izoimmünizasyonunda İVİG ile tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde, İVİG tedavisinin kan değişimi sıklığını azalttığı bildirilen yayınlar yanında (13) kan değişimi, eritrosit süspansiyonu gereksinimi ve hastanede yatış süresi üzerinde etkisi olmadığını bildiren yayınların da mevcut olduğu görülmektedir (14). Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte Fc reseptörüne bağlanan immunglobulinlerin retükulo-endotelial sistem aracılığı ile gerçekleşen eritrosit yıkımını engellediği düşünülmektedir (7).

İntravenöz immunglobulin ile tedavi edilen minör kan grubu uygunsuzluğu olgusu oldukça fazla sayıda olup, C minör kan grubu uygunsuzluğu nedeniyle İVİG ile tedavi edilen olgular da mevcuttur (3,7,15). Bolat F ve ark. anti-C uygunsuzluğu olan olgularında immun hemolitik anemi ve indirekt hiperbilirubinemi saptamış ve İVİG ile tedavi uygulamış, takipte sarılıkta tekrar artış olmadığını bildirilmemiştir (3). Antenatal izlemde maternal indirekt coombs testi pozitifliği ile takip edilen ve postnatal izleminde anti-C uygunsuzluğu saptanan bir olgunun İVİG ile tedavi edildiği bildirilmiştir (7). Olgumuzda benzer şekilde indirekt bilirubinemi ile anemi saptandı, hiperbilirubinemi diğer olgulardan farklı olarak hayatın on dördüncü gününde izlendi ve İVİG ile tedavi edildi, takipte sarılıkta artış gözlenmedi.

Sonuç olarak bizim hastamızda olduğu gibi sarılık ve anemi ile başvuran ve hemoliz düşünülen ancak majör kan grubu uygunsuzluğu olmayan olgularda, minör kan grubu uygunsuzluğu olabileceği ve direkt coombs testinin negatif saptanabileceği hatırlanmalı, anti-C izoimmünizasyonunda kan değişimi, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, İVİG ve fototerapi gereksinimi olabilecek ağır hemoliz görülebileceği akılda tutulmalıdır.

REFERANSLAR

1. Luchtman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB: The blood and hematopoietic system: hematologic problems in the fetus and neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant (7th ed) Vol 2. St Louis: Mosby 2002;2:1194-1238.
2. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders C 1993;2:44-73.
3. Bolat F, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Can E, Nuhoğlu A. Anti-Kell ve anti-C alloimmünizasyonu: Üç olgu sunumu. Şişli

Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2009;43:142-145.

4. 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.
5. Appelman Z, Lurie S, Juster A, Borenstein R. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-C. Int J Gynaecol Obstet 1990;33:73-75.
6. Byers BD, Gordon MC, Higby K: Severe hemolytic disease of the newborn due to anti c. Obstet Gynecol 2005;106:1180-1182.
7. Biberoglu E, Toğrul C, Özgü Erdiç AS, Tuncer EG, Uygur D, Danişman N. Prenatal Diagnosis of Maternal-Fetal Blood Subgroup Antigen Incompatibility Due to C Antigen: A Case Report. Gynecol Obstet Reprod Med 2013;19:112-114.
8. Filbey D, Hanson U, Westrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn. Acta Obstet Gynecol Scand, 1995;74: 687-92.
9. Howard H, Martlew V, McFadyen I, et al. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:62-66.
10. Can E, Özkaya H, Meral C, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Karademir F, et al. Anti-C'ye bağlı Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı ve Uzamış Sarılığı: Üç Vaka Takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 88-90.
11. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. Obstet Gynecol 1997;89:272-275.
12. Gökçe İK, Güzoğlu N, Öncel MY, Çalışıcı E, Canpolat FE, Dilmen U. Yenidoğan Döneminde Anemi ile Semptom Veren Minör Kan Grubu (Anti-C ve Anti-E) Uygunsuzluğuna Bağlı Hemolitik Hastalık. Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis / 2014;1:32-34.
13. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F6-F10.
14. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdevi Ö, Uras N, Oğuz SS, et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combined with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. Int Hematol 2011;93:700-703.
15. Çelik İH. İkiz bebeklerde anti-e izoimmünizasyonu: Vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014;57:24-26.