

MİNOR GRUP ERİTROSİT ANTİKORLARINA BAĞLI YENİDOĞAN HEMOLİTİK HASTALIĞI

Fatma NARTER*, Oya YÜCEL*, Fuat ÇETİNKAYA**, Ahmet ÖZGÜNER*

ÖZET

Çalışmamızda ABO ve Rh uygunsuzluğu saptanmayan, ancak hiperbilirubinemi nedeniyle tedaviye alınan yenidoğanlarda minor grup antikorlarının varlığını saptayabilmek ve bunların yenidoğan hemolitik hastalığındaki önemini belirlemek amaçlandı. Çalışmamıza yenidoğan servisinde hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan 33 bebeği aldık. Bebeklerde direkt Coombs testi, annelerinde ise indirekt Coombs testi yapıldı. Direkt ve indirekt Coombs pozitif olan ve 27. saatinde kan değişimi yapılan bir bebekte E antijeni, annede ise anti-e saptadık. Direkt Coombs negatif olan bebeklerin üçünde annelerde indirekt Coombs pozitif idi. Bunların ikisinde anti-Lub ve anti-Jkb saptandı.

Sonuç olarak sorun olmaya devam eden yeni doğan hemolitik hastalığının erken tanısı için tüm gebelerde antenatal taramanın gerekli olduğuna karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik hastalık, yenidoğan.

SUMMARY

Hemolytic disease of the newborn due to minor group antibodies.

In this study, our purpose was to understand the importance of minor group erythrocyte antibody in newborn hemolytic disease in patients who hadn't incompatibility of ABO and Rh antigens. 33 newborns who had hyperbilirubinemia were included in this study. The antiglobulin (Direct Coombs) test was done in babies and maternal Coombs titration (Indirect Coombs) test was done in babies and maternal Coombs titration (Indirect Coombs) test was done in their mothers. A patient whose Direct Coombs test was positive underwent exchange transfusion 27 hours later. We found E antigen in this baby and anti-E in his mother. In three babies which had Direct Coombs test negative, Indirect Coombs test was positive. In two of them, anti-Lub and anti-Jkb were found.

As a result, we consider that, it is necessary to do antenatal screening in all pregnant women in order to discover newborn hemolytic disease as soon as possible.

Key Words: Hemolytic disease, newborn.

GİRİŞ

Yenidoğan hemolitik hastalığı eritrosit yaşam süresinin, annede oluşan ve plasentadan geçen antikorlar nedeniyle kısalıp yıkılması ile oluşan bir hastalıktır. Rh sensitizasyonuna sekonder yenidoğan hemolitik hastalığının profilaktik tedavi ile sıklığında azalmayı takiben minor grup eritrosit antikorları bu hastalığın daha önemli sebepleri olmaktadır. Bu yüzden gebelik döneminde minor grup eritrosit antikorları taraması yapılması giderek önem kazanmaktadır. Bu minor grup eritrosit antikorlarının ciddi yenidoğan hemolitik

hastalığına yol açabileceği gösterilmiştir (1,2,10,13). Bu vakalarda serolojik bulgulara göre amniosentez yapılmasının önemi vurgulanmaktadır. Yenidoğan hemolitik hastalığının erken tanısı için antenatal eritrosit antikorları indirekt Coombs ile araştırılmalı, pozitif ise bu antikorların hangi antijene karşı olduğu (c,E,K,Fy,Jkb, Lewis,P1,U vs.) saptanmalıdır (4). Çalışmamızda amacımız ABO ve Rh uygunsuzluğu saptanmayan ancak hiperbilirubinemi nedeniyle tedaviye alınan yenidoğanlarda minor grup eritrosit

antikorları varlığını saptamak ve bunların yenidoğan hemolitik hastalığındaki önemini vurgulamaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 27.12.1995 ve 15.07.1996 tarihleri arasında kliniğimize yenidoğan olup ve hiperbilirubinemi saptanan, ABO ve Rh uygunsuzluğu bulunmayan 33 bebek alındı. Bu yenidoğanların tümünün doğum tarihleri, kiloları, gestasyon haftaları, doğum şekilleri, hemoglobin, hematokrit, total bilirubin, indirekt bilirubin, Direkt Coombs testi, kan grupları, tedaviye alınış saatleri, tedavi süreleri ve yöntemleri incelendi. Bu bebeklerin annelerinin gebelik öncesi transfüzyon hikayeleri, abortus, küretaj ve partum sayıları, gebelik sırasında travma, önceki çocuklarda hemolitik hastalık hikayeleri incelendi ve kan grubu tayini ile İndirekt Coombs testi yapıldı. İndirekt Coombs testi pozitif bulunan annelerde minor grup eritrosit antikorları saptanıp bu antikorunantijeninin bebekte pozitifliği araştırıldı. Kan grupları, Direkt Coombs ve antikor tanımlama (İndirekt Coombs) testleri DiaMed-ID Micro Typhing System kullanılarak jel santrifügasyon metoduyla çalışıldı. Direkt Coombs testinde, LISS solüsyonuyla hazırlanan %10' luk hasta eritrosit süspansiyonları kullanılarak Anti humanglobulin içeren LIS/Coombs kartlarında eritrosit yüzeyindeki kaplı IgG antikorları araştırıldı. Antikor tanımlama testlerinde ise LISS/Coombs ve NaCl/Enz/Cold aglutininID-kartları kullanıldı. Test eritrositleri olarak antikor araştırmada Diacell I+II+III kullanıldı. Antikor pozitifliği saptanan olgularda ise bu antikoronun identifikasyonunda ID-Diapanel ve papain ile muamele edilmiş olan ID- Dia panel P test hücreleri kullanıldı. Bu standart eritrositlerde üretici firma tarafından Rh (C,c,CW, E,e), Kell (K,k,Kpa,Kpb,Jsa,Jsb), Duffy (Fya,Fyb) Kidd (Jka,Jkb), Lewis (Lea, Leb),P, MNSs, Lutheran ve Xg eritrosit antijenlerinin varlığı bilinen kombinasyonlarda test edilmiş olup, bu antijenlere karşı oluşmuş antikorlar hasta serum örneklerinde araştırılabilmektedir.

BULGULAR

Vakalarımızın 13' ü kız (%39.4), 20' si (%60.6) erkek idi. Bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları: 2810+/-772 gr, ortalama gestasyon yaşı:38.5+/-2.1 hafta (34-42 hafta), hematokrit değeri: %56.8+/-6.27 (% 48-70), total bilirubin değeri:12.9+/-3.2 (7.2-17.8 mg/dl), tedaviye başlama saati: 52+/-30.2 saat (24-84 saat), ortalama tedavi süresi:56.8+/-23 saat (21-92 saat) idi. 17 bebek ilk hamilelikten (%51.5), 7 bebek ikinci hamilelikten (% 21.2), 7 bebek üçüncü hamilelikten (%21.2), 2 bebek dördüncü hamilelikten (%6.1) doğmuştu. Bebeklerin kan grupları incelendiğinde 14' ü A grubuna (%42.4), 2'si B grubuna (% 6.1), 3' ü AB grubuna (%9.1), 14' ü O grubuna (%42.4) ait idi. Bunların 29'u (%87.9) Rh pozitif, 4' ü Rh negatif (%12.1) idi. Tüm vakaların 3'ünde (%9.1) Direkt Coombs testi pozitif bulundu, bunlardan yalnızca birine kan değişimi yapıldı. Kan değişimi uygulanan vaka sayısı 3 (%9.1) idi. 3 vakada direkt Coombs negatif iken annelerinde indirekt Coombs pozitif bulundu (%9.1). Hem direkt Coombs hem de indirekt Coombs testi pozitifliği yalnızca 1 vakada (%3) saptandı. Annelerin yaş ortalaması 28+/-7.18 yaş (15-43) iken 6 annede abortus hikayesi (%18.2), 11 annede (%33.3) küretaj hikayesi vardı. Bunların içinde 3 annede (%9.1) hem düşük hem de küretaj hikayesi vardı. Yani toplam 14 annede (%42.4) düşük ve/veya abortus hikayesi vardı. Ortalama doğum sayısı 2 bulundu. Annelerin hiçbirinde gebelik öncesi kan transfüzyonu ölü doğum, hiperbilirubinemili bebek, gebelikte travma hikayesi yoktu. Annelerin 4' ünde (%12.1) indirekt Coombs testi pozitif bulundu. Bunlardan sadece bir bebekte Direkt Coombs testinde pozitiflik saptadık. İndirekt Coombs testi pozitifliği saptadığımız anneleri incelediğimizde; birinci annede saptanan antikor anti-E iken, bebekte E-antijeni pozitif bulundu. Bu bebekte direkt Coombs testide pozitif ve bir kez kan değişimi uygulandı. İkinci annede Jkb antikoru saptanırken bebekte Jkb antijeni pozitif bulundu, bebeğe fototerapi uygulandı. Üçüncü annede Lub antikoru saptanırken bebekte Lub antijeni saptadık, bu bebeğe de fototerapi uyguladık. Dördüncü annede antikor saptamadık. (Tablo 1.)

Tablo -1: Vakalarımızın dökümü.

	D.Coombs	İ. Coombs	Antikor identifikasyonu	Bebekteki antijen
1	(+)	(+)	Anti-E	E antijeni
2	(+)	(-)
3	(+)	(-)
4	(-)	(+)	Anti-Lub	Lub antijeni
5	(-)	(+)	Anti-Jkb	Jkb antijeni
6	(-)	(+)	?	?

TARTIŞMA

Rh uygunsuzluğuna bağlı yenidoğan hemolitik hastalığının iyi tanınması profilaktik tedavinin uygulanması nedeniyle sıklığı giderek azalmaktadır. Ancak minor grup eritrosit antikorları'nın yenidoğan hemolitik hastalığına yol açabileceği bilindiğinden prenatal tanılar giderek daha fazla önem kazanmaktadır (1,2,10,13). Çalışmamızdaki 33 yenidoğanın, annelerinde indirekt Coombs testi pozitif bulunan 4 olgunun biri ilk 24 saatte, diğer üçü 48. saatten sonra bilirubin seviyelerinin fototerapi sınırlarını aşması nedeniyle yenidoğan servisine alındılar. İlk 24 saatte servise alınan bebeğe 27. saatte bir kez kan değişimi uygulandı. Bu bebekte direkt Coombs testi, annesinde ise indirekt Coombs testi pozitif iken, bebekteki E antijenine karşı annede anti-E saptadık. Anti-E ciddi yenidoğan hemolitik hastalığına yol açan sebepler arasında olmasına karşın ender görülür. Polesky'nin çalışmasında 43000 kadın arasında anti-E pozitifliği %0.12 bulunmuş ve yenidoğan hemolitik hastalığı bulunan vakalar arasındaki oranı %1-5 olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda bizde bu oranı %3 olarak bulduk. Strohm ve arkadaşlarının yayınladıkları E uygunsuzluğu saptanan bir vakada yenidoğana ciddi hemolitik hastalıktan dolayı multipl kan değişimi uygulanmıştır ve bebekte tam düzelme sağlanmıştır (12). Çalışmamızdaki vakada da kan değişimi gerektiren ciddi yenidoğan hemolitik hastalığı saptadık.

Jkb antijeni pozitif bulunan bebeğin annesinde de anti-Jkb saptadık. Bu bebekte direkt Coombs testi negatif iken annede indirekt Coombs testi pozitif bulunmuştur.

Yapılan birçok çalışmada ABO ve Rh uygunsuzluklarında bile Direkt Coombs pozitiflik oranı %33 olarak bulunmuş ve her gebelikte indirekt Coombs testi ile tarama yapılmasının önemi belirtilmiştir (8,13). Jkb antikorlarının hafif derecede yenidoğan hemolitik hastalığına yol açtığı Merlop ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtilmiştir (5). Çalışmamızdaki bebekte fototerapi ile iyileşme sağlanmıştır.

Lub antikorunun yenidoğan hemolitik hastalığına yol açtığına dair literatürde sınırlı sayıda vaka bildirilmiş olup, hiç birinde ciddi hemolize rastlanmamıştır (3).

İndirekt Coombs testi pozitif olan bir annede antikor idantifiye edemedik. Minor grup eritrosit antikorları uygunsuzluğunun multipl antikorlara veya otoantikorlara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu annenin 5 gebeliğinin 3'ünün doğum, 2' sinin küretaj ile sonlanmış olması multipl antikor olasılığını desteklemektedir.

IgM karakterinde olduğu düşünülen Lea, Leb, Pl antikorlarının plasentadan geçmediği literatürde bildirilmiş olmakla birlikte Spitalnik kord serumunda anti Lewis IgG ölçümü yaparak Lewis antikorlarının plasentadan geçtiğini ancak çok düşük seviyelerde olduğu için yenidoğan hemolitik hastalığına yol açmadığını bildirmiştir (3,4,7).

MNSs kan grubu sisteminin yenidoğan hemolitik hastalığının çok nadir sebebi olduğu bilinmektedir. Anti M' e bağlı hemolitik hastalıkta M antijeni bebekte pozitif bulunup kan değişimi yapılırsa bile Direkt Coombs testi negatif bulunabilir (3,9). Biz hiçbir annede Lewis, M,Pl antikoru saptamadık.

Rh negatif kan ile birkaç transfüzyondan

sonra Rh negatif kadın C ve D antijenlerine karşı duyarlı hale gelebilir (11). Doğurganlık çağındaki kadınlar arasında Kell antikoru %0,60 oranında pozitif bulunmuştur. Bu Rh antikoru kadar yüksek bir orandır. Ancak Kell hemolitik hastalığı %3 vakada görülür. Bu orantısızlık annenin tekrarlı kan transfüzyonları ile duyarlı hale gelmesine bağlanmıştır (10). Kell hemolizi %50 vakada ciddi seyredir. Anti-Kell pozitif annelerin hidrops fetalise varan ciddi hemolizli bebeklerine rastlanmış, bebeklerin çoğuna doğar doğmaz kan değişimi uygulanmıştır (2,6). Bizim çalışmamızdaki hiçbir annede önceden kan transfüzyonu hikayesi yoktu. Kell antikorumun tüm vakalarımızda negatif olması bu literatür bilgileriyle uyumludur.

C antikoruyla bağlı ciddi, Fya ve Fyb antikorumla bağlı hafif hemolitik hastalık bildirilmekle bizim olgularımızda anti-C, anti-Fya, anti-Fyb saptamadık (1,13).

Çalışmamızdaki iki olgumuzda bebekte direkt Coombs pozitif iken annedeki indirekt Coombs negatifliğinin antikör titrelerinin ölçülebilir seviyelerin altında olmasına veya araştırılan 21 antikörün dışında bir antikora bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yine çalışmamızdaki 3 bebekte direkt Coombs testi negatif iken annede indirekt Coombs testi pozitif (Tablo-1). Yapılan çalışmalarda direkt Coombs testi uyumsuzluk saptanan vakalarda yaklaşık %33 oranında pozitif bulunmuştur (13). Anlaşılabileceği gibi direkt Coombs testinin negatifliği uyumsuzluk olmadığını göstergesi değildir (8).

Tüm bu verilere dayanarak çalışmamızda da gösterildiği şekilde yenidoğan hemolitik hastalığının erken tanı, takip ve tedavisinin yapılabilmesi için ABO ve Rh uyumsuzluğu yanında minor grup eritrosit antikorumları taraması için indirekt Coombs testinin antenatal dönemde tüm gebelere yapılmasının önemi açıktır. Minor grup eritrosit antikorumlarının yenidoğan hemolitik hastalığının nadir sebebi olması gebede serolojik tanının gereksizliğini göstermez. Ayrıca ciddi hemolitik hastalığa yol açabilen anti-K ile anti-C pozitifliğinin gebelik öncesi

tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlanmış olması, kesin endikasyon olmadan yapılan uygulamaların yaşamın daha ileri dönemindeki zararlı sonuçlarını göstermesi açısından da çok önemlidir.

Sorun olmaya devam eden yenidoğan hemolitik hastalığı için iyi antenatal tarama; duyarlı gebeliklerin saptanması ve etkin bir şekilde izlenmesinde büyük öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR, Menticoglu S: Maternal Kell Blood Group Alloimmunization. *Obstet Gynecol* 79 (2):239 (1992).
2. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR: Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 166:1239 (1992).
3. Donald RB: Other blood groups, "Technical manual, editor: Walker H, Bethesda, Maryland (1993)" sayfa:259.
4. Kennedy MS: Hemolytic disease of the newborn and fetus, "Modern blood banking and transfusion practices, editor: Harmening DM, FA Dawis Company, Philadelphia (1994)", sayfa:388.
5. Merlob P, Litwin A, Reisner SH: Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Jkb. *Pediatr Hemotol Oncol* 4:537 (12987).
6. Moncharmont P, Juron DF, Daillon M, Vignal M, Debeaux P: A case of hemolytic disease of the newborn infant due to anti-K. *Acta Haematol* 85 (1):45 (1991)
7. Spitalnik S, Cowles J, Cox MT, Blumberg N: Detection of IgG anti-Lewis antibodies in cord sera by kinetic Elisa. *Vox Sang* 48(4):235 (1985).
8. Strohm PL, Iams JD, Kennedy MS: Hemolytic disease of the newborn from anti-E: A case Report. *Med* 33 (4): 404 (1988).
9. Thompson DJ, Stults DZ, Daniel SJ: Anti-M antibody in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 44 (9): 637 (1989).
10. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK: Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn and perinatal management. *Obstet Gynecol* 66(4):473 (1985).
11. Jesus YW, Akhter JE: Hemolytic disease of the newborn due to anti-C and anti-G masquerading as anti-D. *Am J Clin Pathol* 84 (6): 769 (1985).
12. Yiğit Ş: İndirekt hiperbilirubinemiler ve sanklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 16 (5):693 (1995).
13. Zipursky A, Bowman JM: Isoimmune hemolytic diseases hematology of infancy and childhood, "Hematology, editor: Nathan DG, Oski FA, W.B. Saunders, Philadelphia (1993)", sayfa:50.