

## Anti-C'ye bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı ve uzamış sarılığı: Üç vaka takdimi

Emrah Can<sup>1</sup>, Halit Özkaya<sup>1</sup>, Cihan Meral<sup>2</sup>, Selami Süleymanoğlu<sup>2</sup>, Seçil Aydınöz<sup>2</sup>  
Ferhan Karademir<sup>3</sup>, İsmail Göçmen<sup>4</sup>

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Yardımcısı Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Can E, Özkaya H, Meral C, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Karademir F, Göçmen İ. (Department of Pediatrics, Gülhane Military Medical Academy, Haydarpaşa Hospital, İstanbul, Turkey). Anti-C hemolytic disease of the newborn and prolonged jaundice: report of three cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 88-90.

Before determining that prolonged jaundice in newborns is caused by breast milk, it is very important to investigate other possible causes. Blood subgroup incompatibilities should be kept in mind among other etiologies that cause prolonged jaundice. In this article, we present three cases of anti-C incompatibility, which was diagnosed during the neonatal period.

**Key words:** newborn jaundice, subgroup incompatibility, anti-C.

**ÖZET:** Yenidoğanlarda uzamış sarılığın anne sütü sarılığına bağlanmadan önce diğer nedenlerinin araştırılması oldukça önemlidir. Subgrup uygunsuzlukları da bu nedenler arasında yer almakta ve seyrek olarak uzamış sarılıklar içinde saptanabilmektedir. Bu yazıda yenidoğan döneminde yapılan incelemelerinde anti-C subgrup uygunsuzluğu tanısı konulan üç vaka sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** yenidoğan sarılığı, subgrup uygunsuzluğu, anti-C.

Yenidoğan döneminde sarılığın zamanında doğan bebekler için iki hafta, prematüre bebekler için üç haftadan uzun sürmesi "uzamış sarılık" olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Fizyolojik sarılık hayatın ilk haftasında zamanında doğan bebeklerin % 60'ında, prematüre bebeklerin ise % 80'inde görülebilmekte ve sıklıkla sorunsuz olarak seyretilmektedir<sup>2,3</sup>.

Uzamış sarılıkta neden indirekt hiperbilirubinemi ise en sık hemolitik bozukluklar (kan grubu ve subgrup uyumsuzlukları), damar dışına kanama (sefal hematoma, ekimoz ve diğer kanamalar) ve artmış enterohepatik dolaşım nedeniyle oluşmaktadır<sup>1,3</sup>. Minör kan grubu uyumsuzlukları yenidoğanın hemolitik hastalıklarının %3-5 kadarını oluşturmaktadır. Minör kan grupları uyumsuzluklarına bağlı artan antikorların ciddi hemolize yol açma potansiyelleri daha düşük olmakla birlikte bazı subgruplarda (c uyumsuzluğu gibi) kan değişimi gereksinim duyulabilecek kadar ciddi hemolize yol açabilir. Minör kan grubu uyumsuzluğuna bağlı olgularda subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz

ve kan değişimi gerektiren yenidoğan sarılığına kadar değişkenlik gösteren klinik tablolar oluşabilmektedir<sup>4</sup>. Bu yazıda üç vakada uzamış yenidoğan sarılığı nedeni olarak tespit edilen anti-C uygunsuzluğu tartışılmıştır.

### Vakaların Takdimi

Birinci vaka 28 yaşında gravida iki parite bir (G2P1) anneden zamanında, sezaryen doğum ile 3500 gr; ikinci vaka 32 yaşında G2P2 anneden zamanında, normal spontan doğum ile 3210 gram; üçüncü vaka 25 yaşında G2P2 anneden zamanında, sezaryen doğum ile 2950 gr olarak doğmuştu. Birinci vaka 24 günlükken, ikinci vaka 32 günlükken, üçüncü vaka 27 günlükken sarılıklarının devam etmesi nedeniyle polikliniğimize getirilmişlerdi. Öykülerinde erken neonatal dönemde herhangi bir klinik problemleri olmadığı öğrenildi. Fizik muayenelerinde sarılıkları dışında herhangi bir özellik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde idrarda redüktan maddeleri negatif, tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar analizleri normaldi. Periferik

kan yaymalarında eritrositer serileri normaldi ve anormal hücreler yoktu. Direkt Coombs testleri negatif olup osmotik fragiliteleri normal sınırlardaydı. Anne ve bebeklerin minör kan grubu uyumsuzluğuna yönelik subgrup ve diğer laboratuvar bulguları Tablo I'de özetlenmiştir.

Fetus ve yenidoğanlarda eritrositlerin hemolizine neden olan en sık nedenler ABO ve Rh (D) uyumsuzluklarıdır. ABO ve Rh (D) uyumsuzlukları haricindeki hemolitik hastalık olgularında minör kan grubu uyumsuzlukları akla gelmelidir<sup>4,9</sup>. Minör kan grubu uyumsuzluğunda

**Tablo I.** Hastalarımızın laboratuvar bulguları.

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3
Hematokrit (%)	47.4	49.8	41.3
Hemoglobin (g/dl)	16.3	15.4	14.3
Retikülosit (%)	1.4	0.9	0.2
Total bilirübin (mg/dl)	11	13.5	9.7
Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (U/gHb)	8.4	17.1	9.02
Plazma serbest hemoglobin (mg/dl)	33	43	67
Kantitatif haptoglobin (mg/dl)	<5.83	<5.83	<5.83
Bebek subgrupları	C(+) c(+) E(-) e(+) K(-)	C(+) c(+) E(+) e(+) K(-)	C(+) c(+) E(+) e(+) K(-)
Anne subgrupları	C(-) c(+) E(-) e(+) K (-)	C(-) c(+) E(+) e(+) K (-)	C(-) c(+) E(+) e(+) K (-)

### Tartışma

Yenidoğanın hemolitik hastalığı, annede oluşan ve plasentadan geçen antikolar nedeniyle eritrositlerin hemolize olması ve eritrositlerin yaşam süresinin kısalması ile oluşan bir hastalıktır. Uzamış sarılıklı olgularda altta yatan nedenin belirlenmesi hastaların prognozu açısından çok önemlidir<sup>5</sup>. Önceleri ön planda olan Rh sensitizasyonuna bağlı indirekt hiperbilirübinemiler, anti-D gamaglobulinin yaygın kullanımını sonucu azalmış ve subgrup uyumsuzluklarının etiyojideki oranı giderek artmıştır<sup>4</sup>.

Uygun koşullarda antikor cevabı oluşturabilecek 70'den fazla eritrosit antijeni bulunmasına rağmen anne ile bebek arasında kan uyumsuzluklarına en sık yol açan minör kan grubu antijenleri "Rh sisteminde" bulunan D, C, c, E antijenleri ve ayrıca "Kell sisteminde" bulunan "K" antijenidir. Hastalarımızda yenidoğanda uzamış sarılığa yol açan sık nedenler öncelikle irdelenmiş daha sonra nadir nedenler irdelenmiş ve subgrup uyumsuzlukları da ayırıcı tanıda düşünülmüştür. Literatürde özellikle anti-K, anti-E, anti-c, anti-C ve diğer subgrup uyumsuzluklarına bağlı hemolitik hastalık olguları bildirilmiştir<sup>5-8</sup>. Minör kan grubu uyumsuzlukları genelde hafif-orta şiddette neonatal hemolitik hastalığa neden olmakla birlikte anti-c daha ciddi hemolitik hastalık şekline neden olabilmektedir.

fetal ve neonatal izoimmünizasyonun patofizyolojisi Rh uyumsuzluğundakine benzerdir. Antijenik stimülasyona cevap olarak ortaya çıkan başlangıçtaki maternal antikolar IgM yapısındadır ve bu antikolar plasentadan fetusa geçemeyeceği için yenidoğanın hemolitik hastalığının patogenezinde önemi yoktur. Fakat izleyen antijenik stimülasyonlarda ve antijen pozitif gebeliklerde IgG antikor titreleri artar. Bu antikolar annede indirekt Coombs testi pozitifliğine neden olabilir ve plasentayı geçebilirler. Böylece fetus ve yenidoğanda değişen düzeyde hemolitik hastalığa neden olurlar<sup>9</sup>. Yapılan çalışmalarda uyumsuzluk saptanan olgularda yaklaşık %33 oranında direkt coombs testi pozitifliği bulunmuştur<sup>4,9</sup>.

Anne ile bebek arasındaki minör kan grubu uyumsuzluğu konusunda yapılmış çok kapsamlı bir çalışmada; anti-Kell uyumsuzluğu %22, anti-D %18.4, anti-E %14, anti-c %5.8, anti-C%4.7 olarak bildirilmiştir<sup>10</sup>. Anti-c ve anti-E yenidoğanda ciddi hemolitik hastalığa yol açabilir. Rh immünglobülinin yaygın kullanımına rağmen anti-D, anti-Kell ve anti-E ile birlikte yenidoğan döneminde hemolitik hastalığa yol açan en sık nedenler arasındadır. Minör kan gruplarından anti-c daha ciddi hemolitik hastalık şekline neden olabilmektedir. En yüksek bilirübin düzeyleri anti-c antikoruna bağlı hemolitik hastalığı olan olgularda bildirilmiştir<sup>11,12</sup>. Bu çalışmaya göre Rh immünglobülinin kullanımına

rağmen anti-D kadınlarda hâlâ en sık gösterilen antikor olmasına karşın. anti-E sıklığı da oldukça yüksektir<sup>11</sup>. Çalışmalarda. anti-Kell, anti-D, anti-E ve anti-c en sık saptanan antikorlardır<sup>13</sup>. Ancak anti-C uygunsuzluğu diğer subgruplara göre daha seyrek görülmektedir.

Bizim hastalarımızda bilirubin düzeyi fototerapi ve kan değişimi gerektirmeyecek düzeyde olmasına rağmen anti-C uygunsuzluğu tespit edilmiştir. En yüksek bilirubin düzeyleri anti-c antikoruna bağlı hemolitik reaksiyonu olan vakalarda bulunmuştur<sup>11,12</sup>. Bir çalışmada minör kan grup antikorlarının gerçek prevalansı hamile kadınlar arasında yaklaşık olarak %0.25 bulunmuştur<sup>11</sup>. Direkt Coombs testinin negatifliği uyumsuzluk olmadığının göstergesi değildir<sup>4,6</sup>. Hastalarımızın tümünde hemoliz belirteçleri pozitif olmasına karşın, ciddi anemi yapacak ve çok yüksek bilirubin düzeylerine yol açacak düzeyde hemoliz saptanmamıştır.

Sonuç olarak yenidoğanda hemolitik hastalık bulguları var ve yenidoğanın sarılığı uzamış ise bu duruma yol açabilecek sebepler arasında subgrup uygunsuzlukları da akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Kleigman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17<sup>th</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 592-607.
2. Riskin A, Kugelman A, Abend-Weigner M, Green M, Hemo M, Bader D. In the eye of the beholder: how accurate is clinical estimation of jaundice in newborns? Acta Paediatr 2003; 92: 574-576.
3. 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.
4. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Kandemir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve subgrup (Kell, c,e) uyumsuzlukları. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 30-35.
5. Tuysun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyer G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. Türk Pediatri Arşivi 2002; 37: 138-143.
6. Wagner T, Resch B, Legler TJ, et al. Severe HDN due to anti-Ce that required exchange transfusion. Transfusion 2000; 40: 571-574.
7. Özkaya H, Kandemir F, Süleymanoğlu S, et al. Yenidoğanın anti-E antikoruna bağlı hemolitik hastalığı-Olgusu. Nobel Medicus Dergisi 2006; 21: 24-26.
8. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, et al. Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1239-1243.
9. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood (6<sup>th</sup> ed) Vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 44-73.
10. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. Obstet Gynecol 1997; 89: 272-275.
11. Van Dijk BA, Hirasing RA, Overbeeke MA. Hemolytic disease of the newborn and irregular blood group antibodies in the Netherlands: prevalence and morbidity. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1465-1469.
12. Kubo S, Ariga T, Tsuneta H, et al. Can high-dose immunoglobulin therapy be indicated in neonatal rhesus haemolysis? A successful case of haemolytic disease due to rhesus (c + E) incompatibility. Eur J Pediatr 1991; 150: 507-508.
13. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn and perinatal management. Obstet Gynecol 1985; 66: 473-476