

Yenidoğanın Rh Sistemi 'D' Dışı Alt Grup İlişkili Hemolitik Hastalığı: Tek Merkez Deneyimi

Neonatal Hemolytic Disease Associated with Subgroups of Non-Rh 'D': Single Center Experience

Ersin Töret, Nihal Karadaş, Tuğba Kula Atik

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye

Özet: Yenidoğan döneminde eritrositlerin hemolizi sonucunda ortaya çıkan yüksek bilirubin düzeyleri ve onun yol açtığı klinik tabloya 'Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı' denir. Çoğunlukla ABO ve Rh D uygunsuzluğuna bağlı gelişen Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı ayrıca eritrosit membran defektleri, enzim eksiklikleri ve hemoglobinopatiler nedeniyle de gelişebilir. Ayrıca nadiren Rh sisteminin D dışı diğer alt gruplarıyla (C, c, E, e) ilişkili de görülebildiği gibi 50'den fazla eritrosit antijeniyle ilişkili Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı raporlanmıştır. Ocak 2014 ile Aralık 2017 arasında hastanemizde Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı veya uzamış sarılık nedeniyle tetkik ve tedavi edilen olgularda saptanan Rh sistemi D dışı alt grup uygunsuzluklarının kayıtlarını bilgisayar ortamındaki sonuç ve epikrizlerinden yola çıkarak inceledik. Retrospektif dosya tarama incelememizde toplam 16 hastada Rh sistemi 'D' dışı alt grup uygunsuzluğu kaydedildi. Hastaların ortalama başvuru günü 9.6±8.4 (2-26 gün), başvuruda ortalama hemoglobin değeri 15.1±3 (9.8-19.1 gr/dl) ve total bilirubin düzeyi 15.8±3.8 (9.6-22 mg/dl) saptandı. .Onbir hastada Rh'nin D dışı bir alt grup uygunsuzluğu (iki 'C', dört 'c', beş 'E'), beş hastada iki alt gruba (üç 'c-E', bir 'c-e', bir 'C-e') ait uygunsuzluk saptandı. Direk veya indirek antikor tarama testlerinden en az biri beş (%31) hastada pozitif saptandı. Gebelikte ABO ve Rh fenotiplenimin yanı sıra indirek antikor tarama ile majör kan grup uygunsuzluklarının yanı sıra Rh sistemi D dışı alt grup ve diğer eritrosit antijen sistemleriyle ilişkili antikorlar saptanabilir. Direk veya indirek antikor tarama testlerinin pozitifliği klinik seyiri etkileyen bir faktördür. Hidrops fetalis'e ilerleyebilen kliniklere neden olabilecek Rh D dışı alt grup ve Kell kan grubu uygunsuzlukları için gebe kadınlar ilk trimesterde IAT ile taramalıdır.

Anahtar Kelimeler: alloimmünizasyon, Rh sistemi D dışı alt gruplar, yenidoğanın hemolitik hastalığı

Töret E, Karadaş N, Kula Atik T. 2019. Yenidoğanın Rh Sistemi 'D' Dışı Alt Grup İlişkili Hemolitik Hastalığı: Tek Merkez Deneyimi, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 41(2): 118-122, **Doi:** 10.20515/otd.406871

Abstract: High bilirubine levels resulting from hemolysis of erythrocytes, it causes a disease called 'Hemolytic Disease of Newborn' in neonatal period. The most common causes of Hemolytic Disease of Newborn are incompatibility of ABO and Rh D blood group systems. According to previously reports also non-Rh D subgroups (C, c, E, e) and with them 50 different erythrocyte antigens can be related with Hemolytic Disease of Newborn. We want to report that 16 patients with non Rh D subgroup incompatibility and their clinical progresses. We studied to patients with Hemolytic Disease of Newborn or prolonged jaundice January 2014 to December 2017 in our hospital. We examined to 16 patients whom treated or followed-up with non Rh D subgroup incompatibility. Retrospective file screening revealed a total of 16 cases of non- Rh D subgroup incompatibility recorded. The mean hemoglobin level was 15.1 ± 3 (9.8-19.1 gr / dl) and total bilirubin level was 15.8 ± 3.8 (9.6-22 mg / dl) at admission day in the patients. The mean admission day of the patients was 9.6 ± 8.4 (2-26 days). In eleven patients, a non-D subgroup incongruity (two 'C', four 'c', and five 'E') in Rh patients, two subgroups (three 'c-E', one 'c- C-e '). Direct or indirect antibody screening tests were positive in five (31%) patients. Indirect antibody screening as well as ABO and Rh phenotyping in pregnancy may detect major blood group incompatibilities as well as antibodies related to the Rh system non-D subgroup and other erythrocyte antigen systems. Positivity of direct or indirect antibody screening tests is a factor affecting clinical course. Pregnant women should be screened with IAT in the first trimester for non-Rh subgroup and Kell blood group incompatibilities that may lead to clinics that can progress to hydrops fetalis.

Key Words: alloimmunization, neonatal hemolytic disease, Rh system non-D subgroups

Töret E, Karadaş N, Kula Atik T. 2019. Neonatal Hemolytic Disease Associated with Subgroups of Non-Rh 'D': Single Center Experience, *Osmangazi Journal of Medicine*, 41(2):118-122, **Doi:** 10.20515/otd.406871

ORCID ID of the authors: E.T. 0000-0002-6379-8326; N.K. 0000-0002-0019-7347; T.K.A. 0000-0002-2433-1977

1. Giriş

Yenidoğan döneminde eritrositlerin hemolizi sonucunda ortaya çıkan yüksek bilirubin düzeyleri ve onun yol açtığı klinik tabloya 'yenidoğan hemolitik hastalığı' (YHH) denir. Anne ve bebek arasındaki kan grubu uygunsuzlukları sonucunda annenin eritrositleri üzerinde sahip olmadığı ancak bebeğin eritrositleri üzerinde bulunan antijenlere karşı doğal veya kazanılmış antikörlerin bebek dolaşımına geçerek oluşturduğu tablo immün nedeni YHH'na en iyi örnektir. Birleşik Devletler'de yıllık 100.000 doğumda üç-80 sıklıkta YHH görüldüğü söylenmektedir (1, 2). Çoğunlukla ABO ve Rh D uygunsuzluğuna bağlı gelişen bu tablo ayrıca eritrosit enzim eksiklikleri, membran defektleri ve hemoglobinopatiler nedeniyle de gelişebilir. Nadiren Rh'in D dışı diğer alt gruplarıyla (C, c, E, e) ilişkili de görülebildiği gibi 50'den fazla eritrosit antijeniyle ilişkili YHH raporlanmıştır (3). Rh'in D dışı alt grup uygunsuzlukları YHH'nin %1'inden daha azını oluşturmaktadır (4, 5). Ancak ilk olarak 1967 yılında kullanılmaya başlanan anti-D profilaksisi, alloimmünize olmuş Rh D negatif anne bebeklerinin YHH'nin belirgin azalmasına neden olurken Rh D dışı alt grup uygunsuzlukların saptanmasında artışa neden olmuştur (1, 3). Alloimmünize olmuş anne tarafından üretilen immünglobulin G (İg G) yapısındaki antikörler fetal dolaşıma geçerek fetüsün eritrositlerini kaplarlar ve fetal dalak tarafından yıkıma uğratılırlar. Dalakta gerçekleşen hemoliz sonucu oluşan bilirubin anne dolaşımına geçerek metabolize edilirken doğumdan sonra devam eden hemolitik sürecin şiddeti YHH kliniğini belirler. Alt grup uygunsuzlukları hafif veya uzamış hiperbilirubinemiden kan değişimi ve hatta eritrosit suspansiyonu transfüzyonu gerektirecek kadar anemiye yol açabilirler (6, 7). Bu yazıda ikinci basamak bir hastanede indirek hiperbilirubinemi nedeniyle tetkik edilirken saptanan Rh sisteminde 'D' dışı alt grup uygunsuzluklarının klinik izlemleri hakkında bilgi vermeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Ocak 2014 ile Aralık 2017 arasında hastanemizde YHH veya uzamış sarılık nedeniyle tetkik ve tedavi edilen olgularda saptanan Rh sistemi 'D' dışı alt grup uygunsuzluklarının kayıtlarını bilgisayar ortamındaki sonuç ve epikrizlerinden yola çıkarak inceledik. Olgularda eşlik eden major kan grubu uygunsuzluğu olanlar veya dosya kayıtlarında indirek hiperbilirubinemi artırabilecek prematürite, metabolik asidoz, hipoglisemi gibi eşlik eden durumu olanlar inceleme dışında bırakıldı. Hastalardaki kan grubu ile direk antiglobulin testleri (DAT) ve annelerde kan grupları ve indirek antiglobulin testleri (IAT) üretici firmanın (Across gel, DiaPro Medical Products, Türkiye) önerileri doğrultusunda yapılmıştı. Alt grup incelemeleri için Kell ile birlikte Rh fenotipleme konfigürasyonuna sahip Across Gel® Rh phenotyping with Kell kartları (Across gel, DiaPro Medical Products, Türkiye) kullanılmıştır. Çalışmamızda istatistiksel yöntem kullanılmamış ve retrospektif kayıt inceleme şeklinde yapılmış ve etik kurul onayı Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15 Kasım 2017'de 2017/120 karar numarasıyla alınmıştır.

3. Bulgular

Retrospektif dosya tarama olarak gerçekleştirilen, dört yıllık incelememizde toplam 16 hastada Rh sistemi 'D' dışı alt grup uygunsuzluğu kaydedildi. Hastaların ortalama başvuru günü 9.6±8.4 (2-26 gün), başvuruda ortalama hemoglobin değeri 15.1±3 (9.8-19.1 gr/dl) ve total bilirubin düzeyi 15.8±3.8 (9.6-22 mg/dl) saptandı. Onbir hastada Rh'in D dışı bir alt grup uygunsuzluğu (iki 'C', dört 'c', beş 'E'), beş hastada iki alt gruba (üç 'c-E', bir 'c-e', bir 'C-e') ait uygunsuzluk saptandı. Direk veya indirek antikör tarama testlerinden en az biri beş (%31) hastada pozitif saptandı. Antikör tarama testi pozitif olan olguların hepsinin tedavi ihtiyacı olduğu gözlemlendi. On hastada (%63) tedavide fototerapi verilirken altı hasta (%37) tedavisiz izlendi. Fototerapi uygulanan hastalardan

ikisine ek olarak intravenöz immunglobulin (IVIG) verildi. İzlemede oluşan anemi nedeniyle üç hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Hastaların laboratuvar, tanı ve tedavi özellikleri Tablo-1’de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların laboratuvar, tanı ve tedavi özellikleri

Hasta Sıra No	Postnatal başvuru günü	Saptanan Rh sistemi D dışı alt grup uygunsuzluğu	Başvuru Hemoglobini (gr/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Direk bilirubin (mg/dl)	Direk / indirek antiglobulin testi	Tedavi
1	6	C	15.4	17.2	0.9	negatif / *	FT
2	24	C	13.8	9.6	0.6	* / *	İzlem
3	3	c	14.5	20.6	1.1	pozitif / pozitif	FT
4	12	c	16.7	12.4	0.8	negatif / negatif	izlem
5	2	c	10.1	22.0	1	pozitif / pozitif	FT, IVIG, ES
6	3	c	9.8	17.8	0.6	negatif / *	FT/ES
7	19	E	13.9	11.3	0.4	* / *	İzlem
8	4	E	18.6	16.2	0.6	negatif / *	FT
9	22	E	14.3	13.1	0.5	* / *	İzlem
10	6	E	19.1	16.4	0.6	negatif / *	FT
11	5	E	18.2	17.6	0.8	negatif / *	FT
12	2	c, E	10.8	19.9	0.9	pozitif / pozitif	FT, IVIG, ES
13	7	c, E	15.5	16.6	0.8	pozitif / negatif	FT
14	10	c, E	17.1	12.6	0.3	* / *	İzlem
15	26	c, e	15.8	10.2	0.5	* / *	İzlem
16	3	C, e	18.4	18.8	0.9	pozitif / *	FT

ES: eritrosit süspansiyonu, FT: fototerapi, IVIG: intravenöz immunglobulin, *: çalışılmamış

4. Tartışma

İmmün nedenli YHH'nın büyük kısmını ABO ve Rh D kan grubu sistemine ait uygunsuzluklar oluşturmaktadır. Rh D negatif gebelerin indirek antiglobulin testiyle immunglobulin ile nötralizasyon sağlanması 60 yıldır yapılmaktadır. Ancak Rh D dışı alt gruplar ilişkili YHH'nın gelişmesini önlemek adına gebelik döneminde her hangi bir tetkik Türkiye dahil bir çok gelişmekte olan ülkede uygulanmamaktadır. Günümüzde tüm gebelere ABO ve Rh fenotiplemenin yanı sıra indirek antikor tarama önerilmektedir (1, 3). Hollanda'da yapılan tarama programında ilk trimesterde yapılacak antikor tarama testinin şiddetli YHH'nı önlemek açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (3, 8). Direk ve indirek

antikor tarama Rh sisteminin 'D' dışı alt gruplarındaki düşük antijenite nedeniyle negatif olabileceği gibi antikor titresinin yüksek olduğu durumlarda 'prozon etki' sebebiyle de negatif sonuç alınabilir. Karagöl ve ark.(9) raporlarında 30 (%28), bu çalışmada 5 (%31) olguda direk veya indirek antikor tarama testinden en az biri pozitif saptanmıştır. Karagöl ve ark. (9) çalışmasında tarama testleri pozitifliği başvuru hemoglobini düşüklüğü ve kan değişimi uygulanması bakımından istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Gottvall et al (10) raporladığı üzere gebeliklerinde alloimmünize oldukları tespit edilen 376 kadının 16 'sında (%4.3) anti-C

saptanmış ancak bebeklerde izlemde kan değişimi ihtiyacı olmamış. Ülkemizde Karagöl ve ark. (9) 106 Rh sistemi 'D' dışı alt grup ve Kell sistemi ilişkili YHH saptadıkları seride, 40 olgu (%37.7) ile en sık 'C' alt grubu ilişkili YHH tanımlamışlar. Bu olgulardan 29'u (%72.5) sadece fototerapi gereksinimi olurken 6 olguda (%15) kan değişimi gereksinimi, 4 (%10) hastada ise transfüzyon gereksinimi olduğu raporlanmıştır. Ülkemizden diğer bir çalışmada ise Altuntaş ve ark (3) Rh sistemi 'D' dışı alt grupla alloimmünize 20 gebeden sadece birinde anti-C antikor saptanırken bu olgunun YHH ilişkili indirek hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi aldığı raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda saptanan iki olgudan biri fototerapi gereksinimi olacak kadar bilirubin yüksekliği olduğunu kaydettik.

Anti-c; Karagöl ve ark. (9) çalışmasında 22 olguda (%20.7) saptanmış ve 22 hastanın 17'sinde (%77) sadece fototerapi, 2 olguda (%1) kan değişimi gereksinimi, 1 (%0.5) hastada ise transfüzyon gereksinimi olduğu raporlanmıştır. Altuntaş ve ark (3) çalışmasında saptanan bir olguda ise tedavi ihtiyacı görülmezken Gottvall et al (10) saptadığı 23 olgudan dördünde (üç hasta bir kez, bir hasta iki kez) kan değişimine ihtiyaç duymuştur. Hackney et al (11) 55 anti-c antikor saptanan gebeden dokuzunun bebeği etkilenmezken, diğer alloimmünize annelerin 46 bebeğinden etkilenen 16 olgu; sekizinde doğum sonrası kan değişimi ihtiyacı, üçünde fetal hidrops saptanan sekiz bebek intrauterin çoklu transfüzyonlara (ortalama 5,5 (2-9) kez) ihtiyaç duyduğu raporlanmıştır. Murki et al (12) sunduğu iki vakadan birincisinde fototerapi ve izlemde gelişen anemi nedeniyle transfüze edilirken, diğer olguda fototerapi yanı sıra bir kez kan değişimi uygulandığını belirtmiştir. Bizim saptadığımız dört olgudan üçünün tedavi gereksinimi oldu ve bunlardan üçünün fototerapi uygulanırken diğer hasta sadece izlemde tutuldu. Ayrıca bu hastalardan birine ilk 48 saat içinde intravenöz immünglobulin G (IV Ig) uygulandı. İzlemde IV Ig verilen ve diğer fototerapi alan hastalardan birine, toplamda iki hastaya gelişen anemi nedeniyle transfüzyonu gerçekleştirildi.

Gottvall et al (10) çalışmasında anti-D den sonra en çok alloimmünizasyon nedeni olarak saptanan anti-E pozitifliği (77 olgu (%20,5)), sadece üç olguda (%4) kan değişimi (iki olgu bir kez, bir olgu iki kez) raporlanmıştır. Karagöl ve ark. (9) 30 olgu (%28) da saptadıkları anti-E ilişkili YHH'nı 18'ne (%60) sadece fototerapi, 7'sine (%23) kan değişimi uyguladıklarını ayrıca 2 (%6) olguyu transfüze ettiklerini bildirmişlerdir. Özdemir ve ark (13) bildirdiği iki vakadan birinde yoğun fototerapi, IVIG ve gelişen anemi nedeniyle transfüzyon gerekirken diğer olguya sadece fototerapi uygulandığı raporlanmıştır. Bizim saptadığımız beş olgunun üçünde (%60) fototerapi gereksinimi oldu ve bu hastalardan ikisi uzamış, tekrarlayan indirek hiperbilirubinemi nedeniyle farklı zamanlarda fototerapi uygulandı.

Kombine birliktelikler çalışmamızda beş hastada (üç 'c+E', bir 'c+e', bir 'C+e') saptadık. Bu olgulardan 'c+E' kombine olan olgulardan birine fototerapi, IV Ig ve eritrosit konsantrisi uygulanması gerekirken, bir olguda fototerapi yeterli oldu, üçüncü olgunun tedavi gereksinimi olmadı. Diğer kombinasyonlardan 'c+e'li olgunun tedavi ihtiyacı olmazken, 'C+e' kombine olduğu olguya fototerapi uygulandı. Sharma et al (14) sunduğu vakada 'C+e' kombine olan olgu fototerapi ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Thakral et al (15) raporladığı iki 'c+E' olgusunun sadece birinde fototerapi ihtiyacı olmuş.

Eşlik eden prematurite, hipoproteinemi, metabolik asidoz, hipoglisemi ve bazı ilaçlar YHH'nın tablosunu ağırlaştırdığı unutulmamalıdır (6). Rh kan grubu sisteminde D'den sonra immünijenitesi en yüksek antijen 'c' ve onun kombinasyonlarıdır (1). Bizim vakalarımızda da 'c'nin tek başına ve kombine olduğu durumda daha yoğun tedavi gerektirdiğini gözledik. Gebelerin takibinde ülkemizde sadece Rh D negatif olanlar indirek antikor tarama (IAT) ile takip edilirken, Rh D dışı alt grup ve Kell gibi önemli bir immünojen olan kan grupları için tetkik edilmemekte, bunlarla ilişkili YHH'na önlem alınmamaktadır. Bunun yanı sıra uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilen hastalarda alt grup uygunsuzlukları yönünde tarama ihmal edilmektedir.

Çalışmamızın tek merkez üzerinden yapılmış olması, hastaların tanı öncesi ve sonrasındaki izlemleri için başka hastanelere gitmiş olabilecekleri ihtimali bu çalışmanın kısıtlı olduğu noktalarıdır. Ancak pek çoğu olgu sunumu şeklinde yayımlanan makalelere göre tek merkezden 16 olgunun raporlanmasının da önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Son söz olarak önerimiz; ‘hidrops fetalis’ ‘e ilerleyebilen kliniklere neden olabilecek Rh D dışı alt grup ve Kell kan grubu uygunsuzlukları için tüm gebelerin IAT ile gebelik sürecinin belli dönemlerde tetkik edilmeleridir.

- *Hasta onamı retrospektif dosya verilerinin taranması şeklinde oluşturulan bu çalışmada alınmamıştır.*

KAYNAKLAR

1. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:146-51.
2. Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;21(1):28-34.
3. Altuntas N, Yenicesu I, Himmetoglu O. ve ark. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2013 Jun;48(3):377-80.
4. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion.* 2008 May;48(5):941-52.
5. Dajak S, Culić S, Stefanović V, Lukačević J. Relationship between previous maternal transfusions and haemolytic disease of the foetus and newborn mediated by non-RhD antibodies. *Blood Transfus.* 2013 Oct;11(4):528-32.
6. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2001 Feb 22;344(8):581-90.
7. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology.* 2006;22(4):188-95.
8. de Vrijer B, Harthoorn-Lasthuizen EJ, Oosterbaan HP. The incidence of irregular antibodies in pregnancy: a prospective study in the region of the 's-Hertogenbosch. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999 Dec 11;143(50):2523-7.
9. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, c, E, and e) incompatibilities: report of 106 cases at a tertiary-care centre. *Am J Perinatol.* 2012 Jun;29(6):449-54.
10. Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992-2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):843-8.
11. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 2004 Jan;103(1):24-30.
12. Murki S, Kandraju H, Devi SA. Hemolytic disease of the newborn- anti c antibody induced hemolysis. *Indian J Pediatr.* 2012 Feb;79(2):265-6.
13. Özdemir ÖMA, Küçüktaşçı K, Şahin Ö, Eliaçık Ç, Ergin H. Yenidoğanda anti-E'ye bağlı subgrup uyumsuzluğu: iki olgu sunumu. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,* (2014); 15(2), 77-78.
14. Sharma D, Dannapuneni N, Murki S, Pratap T. Combined Anti e and Anti C Rh Isoimmunisation and Severe Hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 2015 Jun;82(6):570..
15. 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 Oct;12(5):377-80.