



## Olgu Sunumu

# Yenidoğan Döneminde Anti-c Uyuşmazlığına Bağlı Hemolitik Anemi: Olgu Sunumu\*

İlkay Özmeral Odabaşı,<sup>1</sup> Sinan Uslu,<sup>1</sup> Evrim Kıray Baş,<sup>1</sup> Ali Bülbül,<sup>1</sup> Ebru Türkoğlu Ünal,<sup>1</sup> Duygu Besnili Acar,<sup>1</sup> Ahmet Telliöğlü,<sup>1</sup> Mehmet Fatih İleri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sarıyer Hamidiye Etfal SUAM, Neonatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sarıyer Hamidiye Etfal SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı, maternal alloantikörlerin fetüse geçmesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Literatürde Rh (D) sensitizasyonuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığının sıklığı, anti-D gammaglobulin kullanımının artması ile ters orantılı olarak azalmıştır. Bununla beraber minör kan grubu uygunsuzluklarının etyolojideki önemi artmıştır. Minör kan grubu uyuşmazlığına bağlı olgularda klinik prezentasyon; subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubine-miye kadar değişkenlik gösterebilir. Bu yazıda anti-c antikor uyumsuzluğuna bağlı hemolitik anemi saptanan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Anemi; anti-c antikor uyumsuzluğu; yenidoğan.

Atif için yazım şekli: "Özmeral Odabaşı İ, Uslu S, Kıray Baş E, Bülbül A, Türkoğlu Ünal E, Besnili Acar D, et al. Hemolytic Anemia due to anti-c Incompatibility in the Newborn Period: A Case Report. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(4):502-504."

Fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı, fetal veya neonatal eritrositlerin maternal alloantikörler tarafından hemolizini ifade eder. Rh (D) dışındaki eritrosit antijenlerine karşı gelişen maternal alloantikörler nadir de olsa fetal ve neonatal dönemde klinik olarak anlamlı hemolize neden olabilir. Anti-D gammaglobulinin kullanımındaki artış ile beraber Rh (D) uygunsuzluğuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı sıklığı azalmıştır. Bununla birlikte minör kan grubu uygunsuzluklarının etyolojideki önemi artmıştır.<sup>[1]</sup> Bu yazıda aneminin nadir bir sebebi olan anti-c antikor uyumsuzluğu saptanan bir olgu sunulmuş ve subgroup uyuşmazlıklarına bağlı gelişen yenidoğan hemolitik hastalıkları gözden geçirilmiştir.

### Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşında annenin ikinci gebeliğinden 38 gebelik haftasında 2650 gr olarak normal vajinal yolla doğan ve postnatal adaptasyon sorunu gelişmeyen bebeğin doğumdan hemen sonra yapılan fizik muayenede vital bulguları normal ancak cilt rengi belirgin olarak soluk görünümde idi. Tam kan sayımında hemoglobin 6.6 gr/dL, hematokrit %24, MCV 109,1 fL, trombosit sayısı 302.000/mm<sup>3</sup>, beyaz küre sayısı 26.000/mm<sup>3</sup> saptandı. Retikülosit sayısı %11 idi. Periferik kan yaymasında hedef hücreleri, gözyaşı hücreleri ve anizositoz mevcuttu. Anne ve bebek kan grupları A Rh (+) ve Direkt Coombs testi (-) idi. Anemi nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı.

\*YAZININ YAZARDAN GELEN TÜRKÇE ÇEVİRİSİDİR.

**Yazışma Adresi:** İlkay Özmeral Odabaşı, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Neonatoloji Anabilim Dalı, Sarıyer Hamidiye Etfal SUAM, İstanbul, Turkey

**Telefon:** +90 506 336 30 26 **E-posta:** ilkayozmeral@gmail.com

**Başvuru Tarihi:** 16.04.2019 **Kabul Tarihi:** 09.07.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 11.12.2020

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim [www.sislietfalthop.org](http://www.sislietfalthop.org)

**OPEN ACCESS** This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Yetmezlik bulgusu olmayan hastanın etyolojiye yönelik tetkiklerde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, pirüvat kinaz enzim düzeyleri, tiroit hormonlar ve hemoglobin elektroforezi normal bulundu. TORCH ve Parvovirüs serolojisi negatif saptandı. Kranial ve batin ultrasonografileri normal saptandı. Tandem mass spektrometri normal idi. Anne ve bebek minör kan grupları değerlendirildiğinde sırası ile Kell(-) E(+) e(+) C(+) c(-) ve Kell(-) E(+) e(+) C(+) c(+) olarak saptandı. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularla, c minör kan grubu uyuşmazlığı nedeniyle hemolitik hastalık düşünülen hasta, postnatal birinci gün subgrup uygun eritrosit süspanasyonu ile transfüze edildi. İzleminde hematokrit düzeyinde düşme gözlenmedi. Hiperbilirubinemi gelişmeyen, transfüzyon ihtiyacı tekrarlamayan hasta postnatal beşinci gün poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Yenidoğan dönemi boyunca poliklinik izleminde olan hastanın takiplerine hemolitik anemi gelişmedi.

## Tartışma

Rh kan grup sistemi tanımlanan en karmaşık insan kan gruplarından biridir. En az 45 Rh antijeni tanımlanmış olmakla beraber en önemlileri D, C, c, E ve e antijenleridir.<sup>[2, 3]</sup> Bu antijenler birinci kromozom üzerinde bulunan RHD ve RHCE genleri tarafından kodlanmaktadır.<sup>[2]</sup> Minör kan grubu uygunsuzluklarının yenidoğanda hemolize bağlı sarılıkların %3-5'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir.<sup>[4]</sup> 70'ten fazla eritrosit antijeni antikor oluşturabilmektedir. Bununla birlikte minör kan grubu antijenlerinden anne ile bebek arasında uyuşmazlığa en sık neden olanlar Kell, C, c, E, e, Diego, Duffy, Kidd ve MNS' dir.<sup>[5]</sup> Olguların %8-14'ünde multispesifik antikorlar saptanırken, en sık kombinasyon anti-c ve anti-E birlikteliğidir.<sup>[6]</sup> Anti-c alloimmünizasyonu, anti-E ile veya anti-E olmaksızın, tüm gebeliklerin %0,07' sinde bulunmakta olup, yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olan anti- D dışındaki Rh antikorları ile (anti-c ve anti-E) az sayıda vaka bildirimidir.<sup>[7, 8]</sup> Geifman-Holtzman ve arkadaşlarının anne ile bebek arasındaki minör kan grubu uygunsuzluğunu irdeledikleri çalışmalarında; anti-Kell uygunsuzluğu %22, anti-D % 18,4, anti-E %14, anti-c %5,8, anti- C %4,7 oranında bildirilmiştir.<sup>[9]</sup> Bizim olgumuzda aneminin nadir bir sebebi olan anti-c antikor uyumsuzluğu saptanmıştır.

Anti-c antikorları, fetomaternal hemoraji, ablasyon plasenta, spontan veya terapötik abortus, sezaryen doğum, ektopik gebelik veya transfüzyon gibi maruziyetlere bağlı olarak ortaya çıkar.<sup>[10]</sup> Akut veya gecikmiş hemolitik reaksiyonlara sebep olabilir. D antijeninde olduğu gibi, gebe kadınlar ilk gebelik sırasında c-antijene karşı duyarlanırlar ve sonraki gebeliklerde tekrar maruziyetle birlikte komplikasyonlar meydana gelir.<sup>[11]</sup> Antijenik uyarıya yanıt olarak ilk basa-

makta maternal IgM antikorları oluşmaktadır. Ancak bu antikorlar plasentayı geçemediği için fetusta duyarlanmaya neden olmamaktadır. Antijenik uyarının devam etmesi ile oluşan Ig G tipi antikorlar ise transplasental olarak fetusa geçerek yenidoğanda klinik bulgulara yol açmaktadır.<sup>[1]</sup> Bizim olgumuz da annenin ikinci gebeliği olması nedeni ile ilk gebelikte duyarlanmış olduğunu düşündürmekteydi.

Minör kan grubu uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalık, gebelik döneminde hidrops fetalis ve intrauterin kayıplardan, yenidoğan döneminde subklinik hemoliz, aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar geniş bir klinik prezentasyon gösterebilir.<sup>[4, 5, 12]</sup> En ağır hemolitik tabloyu anti-c antikorlarının yaptığı bilinmektedir.<sup>[5, 13]</sup> Dajak ve arkadaşlarının maternal transfüzyon ve fetal/ neonatal hemoliz ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında anti-D dışındaki 44 hemoliz olgusunun 14'ünde ciddi hemoliz gelişmiş olup, ciddi hemoliz görülen olguların 8'inde anti-c antikor pozitif saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Wenk ve arkadaşlarının 70 anti-c pozitif olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında olguların 8'i hidropik doğum ve perinatal ölüm ile sonlanmışken, %26'sında doğum sonrası transfüzyon gerektirmeyen hafif derecede hemolitik hastalık, %29'unda transfüzyon ihtiyacı olan orta derecede hemolitik hastalık saptanmıştır.<sup>[15]</sup> Olgumuz transfüzyon gerektiren ağır hemolitik anemi tablosu ile prezente olmasına rağmen fototerapi, intravenöz immunglobulin yada kan değişimi gerektirecek hiperbilirubinemi gelişmedi. Bu durum bize hemolizin ağırlığının ve hemolitik sürecin başlangıç zamanının klinik çeşitliliğin sebebi olabileceğini düşündürmüştür.

Direkt Coombs testinin pozitiflik oranı hastalık şiddeti ile doğru orantılı değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 1967-2001 yılları arasında 55 anti-c alloimmünize gebelikten doğan 46 bebekte (%84) direkt Coombs testi pozitif saptanmış olup bu bebeklerin sadece 12'sinde (%26) kan değişimi gerektiren şiddetli hemolitik hastalık geliştiği saptanmıştır.<sup>[10]</sup> Direkt Coombs testi pozitifliği subgrup uygunsuzluğu saptanan olgularda yaklaşık üçte bir oranında bildirilmiştir. Hemolitik anemi bulgusu olan olgularda direkt Coombs testi her zaman pozitif saptanmadığı gibi testin negatif olması da uyuşmazlık gelişmeyeceğini göstermemektedir. Minör eritrosit antijenlerinin zayıf antijenik özelliklerinin bu durumun sebebi olduğu düşünülmektedir.<sup>[1]</sup> Bizim olgumuz da direkt Coombs testi negatif saptanmasına rağmen klinik bulgu gelişen grup içerisinde idi.

Sonuç olarak, direkt Coombs testi negatif olan ancak hemolitik hastalık bulguları mevcut olgularda hemoliz nedenleri arasında minör kan grubu uygunsuzlukları da akıldan tutulmalıdır.

## Açıklamalar

**Bilgilendirilmiş onam:** Olgu sunumunun ve beraberindeki görünümlerin yayınlanması için hastanın ailesinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakemli:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – İ.Ö.O., S.U.; Tasarım – S.U., E.K.B., A.B.; Kontrol – S.U., A.B.; Materyal – A.T., M.F.İ., E.T.Ü.; Veri toplama ve/veya işleme – A.B., E.T.Ü., D.B.A.; Analiz ve/veya yorumlama – M.F.İ., A.T., D.B.A.; Kaynak taraması – E.T.Ü., D.B.A., M.F.İ.; Yazan – İ.Ö.O., E.K.B.; Kritik revizyon – İ.Ö.O., E.K.B.

## Kaynaklar

- Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. In: Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders C; 1993. p. 44–73.
- Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood 2000;95:375–87.
- Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. Transfusion 2004;44:1663–73.
- Gökçe İK, Güzoğlu N, Öncel MY, Çalışıcı E, Canpolat FE, Dilmen U. A Hemolytic Disease due to Minor Blood Group (Anti-C and Anti-E) Incompatibility Leading to Symptomatic Anemia in the Neonatal Period. Turk J Pediatr Dis 2014;1:32–4.
- Can E, Ozkaya H, Meral C, Suleymanoglu S, Aydinöz S, Karademir F, et al. Anti-C hemolytic disease of the newborn and prolonged jaundice: report of three cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009;52:88–90.
- Farnault L, Garcia-Meric P, Cortey A, Arnaud F. Fetomaternal anti-RH3, -4 (anti-E and anti-c) rhesus isoimmunization: a case report. [Article in French]. Arch Pediatr 2011;18:176–82.
- Babinszki A, Berkowitz RL. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies: report of five cases. Prenat Diagn 1999;19:533–6.
- Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92:75–81.
- Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. Obstet Gynecol 1997;89:272–5.
- Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. Obstet Gynecol 2004;103:24–30.
- George AA, Simon CD. Anti-c (Little c) IgM: An Uncommonly Observed but Expected Phenomenon. Lab Med 2014;45:e142–5.
- Baş EK, Bülbül A, Uslu S, Arslan S, Çelik M, Nuhoğlu A. A rare condition: subgroup incompatibility due to anti-E. Turk Pediatr Ars 2013;48:80–1.
- Liley HG. Immune hemolytic disease of the newborn. In: Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 2009. p. 89–92.
- 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;11:528–32.
- Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Alloimmunization by hr'(c), hemolytic disease of newborns, and perinatal management. Obstet Gynecol 1986;67:623–6.