

İndirekt Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Kell, C ve E Subgrup Uyuşmazlıkları

KELL, C AND E SUBGROUP INCOMPATIBILITIES IN NEONATES WITH INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA

Yakup ASLAN*, Erol ERDURAN**, Yusuf GEDİK***, Hilal MOCAN***, Alişan YILDIRAN****, Hanifi SOYLU*****

* Yrd.Doç.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD,
** Doç.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD,
*** Prof.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD,
**** Arş.Gör.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD,
***** Uzm.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, TRABZON

ÖZET

Bu çalışma, yenidoğan sarılıktı (YS) olgularda Keli, C ve E subgrup uyumsuzluklarının (SGU) sıklığını belirlemek amacı ile gerçekleştirildi. Bu amaçla, 230 YS'li yenidoğan ve annelerinde YS için rutin tetkiklere ek olarak C, E ve Keli subgrupları incelendi. Ortalama gebelik yaşı 39.8 ± 3.2 hafta, postnatal yaş 4.9 ± 2.9 gün ve doğum ağırlığı 3150 ± 980 g idi. Olguların %56'sında kan uyumsuzluğu belirlendi. Kan uyumsuzluklarının %17'si ABO, %10'u Rh, %7'si C subgrup, %2'si E subgrup, %2'si Keli subgrup ve %16'sı kombine kan uyumsuzlukları idi. Direkt Coombs testi tüm olguların %16'sında ve yalnız SGU olgularının %17'sinde pozitif idi. Tüm YS olgularının %41'i ve SGU olgularının %42'si exchange transfüzyon (ET) gerektirdi. Bin C subgrup uyumsuzluklu, toplam üç olguda hidrops, tüm infantların %8'i ve SGU infantların %17'sinde geç anemi gelişti. Klinik olarak, tüm infantların %7'si ve SGI infantların %8'i başvuruda kernikteruslu idi. Sonuç olarak, nadir görülmesine karşın Keli, C ve E subgrup uyumsuzluklarının, ciddi yenidoğan hemolitik hastalığı ve hiperbilirubinemi nedeni olabilecekleri düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan sarılığı,
Subgrup uyumsuzlukları

T Klin Pediatri 1996, 5:93-98

Yenidoğan sarılığı (YS) sık görülen ve ağır beyin hasarına yol açabilen önemli bir klinik sorundur (1). Hipokrat döneminden bu yana bilinen ve araştırılan bir hastalık olmasına karşın, günümüzde halen neden, toksisite ve tedavisi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Patolojik (fizyolojik olmayan) YS değişik nedenlere bağlı oluşabilir. Etnik farklılıklar göstermekle birlikte

Geliş Tarihi: 15.07.1996

Yazışma Adresi: Dr. Yakup ASLAN
Kalkınma Mah., Farabi Sok, No:17
61100, Trabzon.

%u çalışma 25-26 Nisan 1996 tarihinde İstanbul'da yapılan Anne ve Bebek Sağlığı Vakfı Neonatoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

T Klin J Pediatr 1996, 5

SUMMARY

This study was carried out to clarify the significance of Kell, C and E subgroup incompatibilities (SGI) on neonatal hyperbilirubinemia (NH). Hyperbilirubinemia 230 newborns and their mothers were investigated for C, E and Kell blood subgroups, in addition to other routine investigations for neonatal hyperbilirubinemia. Mean gestational age was 39.8 ± 3.2 weeks, postnatal age 4.9 ± 2.9 days and birth weight 3150 ± 980 g. Fifty six percent of the infants had blood incompatibilities. Among the infants with blood incompatibilities, 17% had ABO, 10% Rh, 7% C subgroup, 2% E subgroup, 2% Kell subgroup and 16% combined blood incompatibilities. Direct Coombs test was positive in 16%, of all infants, and in 17%, of infants with SGI alone. About 41% of all infants, and 42%, of infants with SGI received exchange blood transfusion (EBT). Three cases, one with C subgroup incompatibility, were hydropic. Eight percent of all infants, and 17%, of infants with SGI presented late anemia. Clinically, 7%, of all infants, and 8% of infants with SGI had kernicterus. Finally we think that, Kell, C and E subgroup incompatibilities may be cause severe hemolytic disease of the newborn.

Key Words: Neonatal hyperbilirubinemia,
Blood subgroup incompatibilities

T Klin J Pediatr 1996, 5:93-98

genelde en sık görülen YS nedeni kan uyumsuzluklarına bağlı izoimmün hemolitik hastalıklardır (2). Alloimmün hemolitik hastalıkların ise en sık görülenleri ABO ve Rh uyumsuzluklarıdır (1,3,4,5). Subgrup uyumsuzlukları daha nadir görülmekle birlikte bunların çoğunluğunu C, E ve Keli subgrup" uyumsuzlukları oluşturmaktadır (1,6,7).

Yenidoğan sarılıklarının tanı, izlem ve tedavisi etiyolojilerine göre farklılık gösterir. Alloimmün hemolitik hastalığa bağlı YS için erken tanı, koruyucu önlemler ve erken tedavinin en iyi yaklaşım olduğu rapor edilmektedir (1). Bu nedenle bütün gebelerin özellikle Rh, ABO ve subgrup (C, E, Keli) antikorları bakımından rutin olarak taranması önerilmektedir.

Bildiğimiz kadarı ile bölgemiz ve ülkemizde ne subgrup uyumsuzluklarına (SGU) bağlı YS sıklığı, ne de SGU'nun YS olgularında görülme sıklığını inceleyen bir

çalışma rapor edilmiştir. Bu çalışma YS olgularında C, E ve Keli subrup uyuşmazlıklarının görülme sıklığını araştırmak ve direkt ilişkili olmasa da YS oluşumundaki olası etkileri konusunda fikir sahibi olmak amacı ile gerçekleştirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1994 ve 1995 yılları içinde KTÜ Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisi'nde patolojik YS tanısı ile takip ve tedavi edilen 230 yenidoğanda gerçekleştirildi. Patolojik sarılık kriterleri; kord kanı bilirubin düzeyinin 5 mg/dl üzerinde olması, sarılığın ilk 24 saatte farkedilmesi, total bilirubin artış hızının ilk ilk 24 saatte 5 mg/dl'den daha fazla olması, risk faktörlerinin yokluğunda total bilirubin term bebeklerde 12 mg/dl ve preterm bebeklerde 14 mg/dl üzerinde olması, sarılığın term bebeklerde 1 haftadan ve preterm bebeklerde 2 haftadan uzun sürmesi, direkt bilirubin herhangi bir zamanda 1 mg/dl üzerine çıkması olarak kabul edildi (8).

Bütün olgular için; hastanın yaşı, sarılık başlama zamanı, düşükler dahil kaçınıcı hamilelikten doğduğu, doğum ağırlığı, gestasyon yaşı, patolojik fizik inceleme bulguları, bebeğe exchange transfüzyon (ET) yapılıp yapılmadığı, fototerapi ve yatış süreleri, gelişen komplikasyonlar, YS'li kardeş öyküsü, prenatal ve natal hastalık öyküsü, hamilelik süresince annede vajinal kanama olup olmadığı, kan transfüzyonu ve invazif girişim yapılıp yapılmadığı ve daha önceki hamileliklerinde anneye anti-D immünglobülin yapılıp yapılmadığının sorgulanıp kaydedildiği bir form dolduruldu.

Olguların tümünde; tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayımı, total ve direkt bilirubin, direkt Coombs testi, anne ve bebek kan grubu analizleri gerçekleştirildi. Ayrıca, DIAMED ticari kitlen kullanılarak ve Jel Santrifugasyon metodu ile C, E ve Keli kan subgrupları saptandı ve bu olgulardaki direkt Coombs testi pozitifliği, ET uygulanma ve komplikasyon gelişme sıklığı belirlendi.

İstatistiksel analizler için Student-t ve Mann-Whitney-U testleri, Kruskal-VVallis varyans analizi ve çoklu karşılaştırma yöntemleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Sarılık olgularının ortalama gestasyon yaşı 39.8±3.2 hafta, sarılık başlama yaşı 2.5±1.2 gün (Tablo 1), başvuru yaşı 4.9±2.9 gün ve doğum ağırlığı 3150±980 gram olup sarılık nedenlerine göre farklılık göstermedi (p>0.05). Olguların 90'ı (%39) erkek, 140'ı (%61) kız olup, 8 (%3.5) olgu formül mama ve 222 (%96.5) olgu anne sütü ile beslenmekte idi. Çoğu ABO ve C subgrup uyuşmazlıklı olan 100 (%43) olgu ilk gebelikten, yine çoğu Rh uyuşmazlıklı olan 130 (%57) olgu çoğul gebeliklerden doğmuş idi (Tablo 1). Rh ve ABO uyuşmazlıklı bebeklerde daha fazla olmak üzere 30 (%13) olgunun kardeşlerinde yenidoğan sarılığı öyküsü vardı (Tablo 1). Çoğul gebeliklerden doğan 20 Rh uyuşmazlıklı olgunun 10'unun (%50) annesinde daha önceki hamileliklerinden sonra Anti-D immünglobülin uygulanma öyküsü pozitif idi.

Olguların 128'inde (%56) kan uyuşmazlıkları belirlenmiş olup, bu uyuşmazlıkların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm olguların 40'ında (%17.4) ABO, 24'ünde (%10.4) Rh, 16'sında (%7.3) C, 4'ünde (%1.7) E, 4'ünde (%1.7) Keli, 8'inde (%3.5) ABO+Rh, 8'inde (%3.5) ABO+C, 4'ünde (%1.7) ABO+E, 2'sinde (%0.8), 10'unda (4.3) Rh+C Rh+E, 4'ünde (1.7) Rh+CE, 2'sinde (%0.8) ABO+Rh+C ve 2'sinde (0.8) ABO+Rh+E uyuşmazlığı belirlendi. Ortalama hemoglobin düzeyi 14.7±2.7 g/dl, total bilirubin 19.5±8.1 mg/dl, indirekt bilirubin 17.3±7.8 mg/dl, direkt bilirubin 1.0±1.9 mg/dl olup uyuşmazlık nedenlerine göre farklılık göstermedi (p>0.05).

Direkt Coombs testi pozitifliği ve ET uygulanma sıklığı Tablo 3'te gösterildi. Toplam olarak 36 (%16) olguda direkt Coombs testi pozitifliği belirlenmiş olup, bunların 8'inde (%22.2) Rh, 6'sında (%16.6) ABO, 4'ünde (%11.1) S GU, 2'sinde ABO+Rh (%5.6), 12'sinde (%33.3)

Tablo 1. Kardeşlerde yenidoğan sarılığı öyküsü, gebelik sayısı ve sarılık başlama yaşının uyuşmazlık nedenine göre dağılımı

Uyuşmazlık Türü	Kardeş öyküsü pozitif olgu sayısı (%)	ilk gebelikten doğan olgu sayısı (%)	Çoğul gebelikten doğan olgu sayısı (%)	Sarılık başlama yaşı (gün)
Kan uyuşmazlıkları				
•ABO	10 (25)	20 (50)	20 (50)	2.6±1.1
• Rh	8(33)	4(17)	20 (83)	1.9±0.9
• C subgrup	-	12 (75)	4(25)	3.6±1.4
• Keli subgrup	-	1 (25)	3(75)	1.5±0.7
•ABO+Rh	-	4 (50)	4 (50)	3.2±1.3
•ABO+C	4(25)	2 (25)	6(75)	1.8±0.8
•ABO+E	-	1 (25)	3(75)	2.0±0.9
• Rh+C	2 (20)	2 (20)	8 (80)	1.8±1.1
• Rh+E	-	0(0)	4 (100)	3.0±1.3
• Rh+C+E	2 (100)	0(0)	2 (100)	1.7±0.8
• ABO+Rh+C	-	0(0)	2 (100)	3.5±0.5
• ABO+Rh+E	-	0(0)	2 (100)	2.1±0.7
Kan uyuşmazlığıolmayan	4(4)	51 (50)	51 (50)	2.7±1.1
Toplam	30 (13)	100 (43)	130 (57)	2.5±1.2

Tablo 2. Yenidoğan sarılığı olgularında kan uyumsuzluklarının görülme sıklığı

Uyuşmazlık Türü	Sayı	Tüm sarılık olguları içindeki sıklığı (%)	Kan uyumsuzlukları içindeki sıklığı(%)	Subgrupların kendi içindeki sıklığı(%)
Kan uyumsuzlukları-				
• ABO	40	17.4	31.3	
• Rh	24	10.4	18.8	
• C subgrup	16	7.3	12.5	66.6
• E subgrup	4	1.7	3.1	16.6
• Keli subgrup	4	1.7	3.1	16.6
• ABO+Rh	8	3.5	6.3	
• ABO+C subgrup	8	3.5	6.3	
• ABO+E subgrup	4	1.7	3.1	
• Rh+C subgrup	10	4.3	7.8	
• Rh+E subgrup	4	1.7	3.1	
• Rh+C+E	2	0.8	1.6	
• ABO+Rh+C	2	0.8	1.6	
• ABO+Rh+E	2	0.8	1.6	
Kan uyumsuzluğu olmayan	102	44.4		
Toplam	230	100	100	100

SGU+diğer uyuşmazlıklar vardı, 4 (%11.1) olguda ise kan uyumsuzluğu yoktu (Tablo 2). Yalnız subgrup uyuşmazlığı olan olguların 4'ünde (%16.6), diğer uyuşmazlıklarla birlikte subgrup uyuşmazlığı olan olguların 12'sinde (%37.5) ve bütün subgrup uyuşmazlıklı olguların 16'sında (%28.6) direkt Coombs testi pozitifliği belirlendi. Coombs testi pozitif olan toplam 12 (8 Rh, 2 ABO+Rh+C, 2 Rh+C+E uyuşmazlıklı) olguya intravenöz immünglobülin (IVIg) uygulandı.

Doksan dört (%41) olguya toplam 106 ET uygulanmış olup, bunların 16'sında (%17) ABO, 13'ünde (%13.8) Rh, 10'unda (%10.6) SGU, 4'ünde (%4.3) ABO+Rh uyuşmazlığı, 12'sinde (%12.7) SGU+diğer kan uyuşmazlıkları belirlendi, 39 (%41.4) olguda ise kan uyumsuzluğu yoktu.

Yalnız SGU olan olguların %42'si ve SGU+diğer kan uyuşmazlığı olan olguların %38'i ET gerektirdi (Tablo 3).

Üç (%1.3) olguda (1'i Rh, 1'i ABO, 1'i C subgrup uyuşmazlıklı) hidrops fetalis gelişmiş ve bunların ikisi eksitus olmuştur. Dördü (%28.5) C subgrup, 2'si (%14.3) ABO, 2'si (%14.3) Rh, 2'si (%14.3) ABO+Rh uyuşmazlığı ve 2'si (%14.3) kan uyuşmazlığına sahip olmayan toplam 14 (%6) olguda hepatosplenomegali belirlendi. Çoğu Coombs testi pozitif olan 26 (%11.3) olguda, erken dönemde (ilk hafta içinde) anemi gelişmiş olup, bunların 8'i (%30.7) ABO, 4'ü (%15.4) Rh, 6'sı (%23) ABO+Rh, 2'si (%7.7) ABO+E uyuşmazlıklı idi, 8 (%30.7) olguda ise uyuşmazlık yoktu. Geç dönemde anemi geliştiren toplam 18 (%7.8) olgunun 5'i (%27.7) ABO, 4'ü (%22.2) Rh, 3'ü

Tablo 3. Direkt Coombs pozitifliği ve exchange transfüzyonun kan uyumsuzluğu nedenlerine göre dağılımı

Uyuşmazlık Türü	Direkt Coombs testi pozitifliği			Exchange transfüzyon		
	Olgu sayısı	Nedeni (%)	Görülme sıklığı(%)*	Olgu sayısı **	Nedeni (%)	Görülme sıklığı(%)*
Kan uyumsuzlukları						
• ABO	6	16.6	15	16(1)	17.0	40
• Rh	8	22.2	33	13(4)	13.8	54
• C subgrup	2	5.6	13	8(1)	8.5	50
• Keli subgrup	2	5.6	50	2	2.1	50
• ABO+Rh	2	5.6	25	4	4.3	25
• Rh+C	4	11.1	40	2	2.1	20
• Rh+E	2	5.6	50	2(2)	2.1	50
• ABO+C	1	2.7	13	2	1.1	25
• ABO+E	1	2.7	25	2	1.1	50
• ABO+Rh+C	2	5.6	100	2	2.1	100
• ABO+Rh+E	2	5.6	100	2	2.1	100
Kan uyumsuzluğu olmayan	4	11.1	4	39 (4)	41.4	38
Toplam	36	100	16	94 (12)	100	41

* Sarılık nedenlerinin ne kadarında görüldüğünü gösterir

**Parantez içindeki değerler birden çok exchange yapılan olgu sayısını gösterir

(%16.6) C subgrup, 1'i (%5.5) E subgrup, 1'i (%5.5) ABO+Rh uyumsuzluklu olup, 4 (%22.2) olguda uyumsuzluk yoktu. Geç anemi subgrup uyumsuzluklu olguların %16.6'sında gelmişti.

Dördü (%25) ABO, 6'sı (%37.5) Rh, 2'si (%12.5) C subgrup uyumsuzluklu ve 4'ü (%25) kan uyumsuzluğuna sahip olmayan, toplam 16 (%7) olguda kernikterus gelişti. Sekiz (%3.4) olguda koyulaşmış safra sendromu (2 Rh, 2 C, 2 Rh+C uyumsuzluklu, 2 uyumsuzluğu olmayan) ve 22 (%9.6) olguda uzamış sarılık (4 ABO, 5 Rh, 2 C, 2 ABO+Rh, 1 Rh+E uyumsuzluklu ve 8 uyumsuzluk olmayan) gelişmişti. Ortalama fototerapi süresi 50.6+31.7 saat ve yatış süreleri 4.1±2.2 gün olup, uyumsuzluk nedenlerine göre farklılık göstermedi (p>0.05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen verileri yorumlamadan önce, olgularımızda belirlenmiş olan uyumsuzlukların yenidoğan hemolitik hastalığının (YHH) veya YS'nin kesin nedeni olmayıp, en azından olguların bir kısmında hiperbilirubineminin diğer nedenlere bağlı olduğunu hatırlatmak gerekir. Çünkü kan uyumsuzluklarının YHH ve buna bağlı YS nedeni olduğunu kesin olarak söyleyebilmek için uyumsuzluk nedeni olan kan gruplarına karşı antikor oluşumunun gösterilmesi gerekir. Bu çalışmada antikor düzeyleri bakılmadığı için, bütün verileri literatür verileri ile uygun bir şekilde karşılaştırma olanağı bulunamadı. Uygun koşullarda antikor cevabı oluşturabilecek 60'tan fazla eritrosit antijeni bulunmasına karşın, belirgin YHH ve YS başlıca Rh grubunun D antijeni ve ABO grubunun A veya B antijenleri ile oluşur (8).

Ozolek ve arkadaşlarının (9) ABO uyumsuzluğunun görülme sıklığını %6.9 olarak rapor etmiş olmasına karşın, genel olarak %20-25 sıklıkta görüldüğü kabul edilmektedir (8). Tüm yenidoğanların %1.4 ile %5'inde ABO uyumsuzluğuna bağlı YHH geliştiği rapor edilmiştir (3,4). Tüm YS olgularında ABO uyumsuzluğunun görülme sıklığını Owa ve arkadaşları (5) %36, Poiat ve arkadaşları (10) %31.6 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada YS olgularının %17.4'ünde ABO uyumsuzluğu belirlenmiş olup, bu oran önceden rapor edilmiş olanlara göre düşük idi.

Rh negatif genotip sıklığının ırklara göre farklılık göstermesi nedeni ile, Rh uyumsuzluğunun görülme sıklığı değişkenlik gösterir. Beyaz ırkta Rh negatif genotip sıklığı en sık olup (%15), bu ırktan kadınların bebeklerinde %6~7 oranında Rh uyumsuzluğuna bağlı YHH görüldüğü, ancak anti-D immünglobülin uygulamasının yaygınlaşması ile bu oranın %1'in altına indiği rapor edilmiştir (11,12). Bu çalışmada YS olguları içinde Rh uyumsuzluğunun görülme oranı %10.4 olup, Poiat ve arkadaşlarının (10) rapor ettiği orana göre (%7.9) yüksek idi.

Kan uyumsuzluklarına bağlı YS olgularının %5'inden azında subgrup uyumsuzlukları etken olup, subgrup uyumsuzluklarının çoğu anti-C, Anti-E ve anti-Kell'e bağlıdır (8). Sangre tüm yenidoğanların %0.05'inde subgrup immünizasyonu belirlediğini rapor etmiştir (4). Bu çalışmada kan uyumsuzluklarının %19'u SGU olup, ne kadarının YS nedeni olduğu bilinmemektedir.

Bowman ve arkadaşları C alloimmünizasyon sıklığının literatürde 8.7-185/100.000 gebelik olarak rapor edildiğini, kendi çalışmalarında ise gebe kadınlarda C alloimmünizasyon gelişme sıklığının %27.5 belirlendiğini ve bu olguların %6.7'sinin tedavi gerektirdiğini rapor etmişlerdir (6). Gibblet ve arkadaşları subgrup uyumsuzluklarına bağlı YHH olgularının %46.6'sının, tüm YHH olgularının %3.3'ünün anti-C ile ilgili olduğunu rapor etmişlerdir (13). Bu çalışmada C subgrup uyumsuzluğunun bütün subgruplar içindeki sıklığı %66.6, tüm uyumsuzluklar içindeki sıklığı ise %12.5 bulunmuş olmasına karşın, YHH'na neden olma oranı bilinmemektedir.

E subgrup uyumsuzluğuna bağlı YHH çok nadir olarak görülür (14). Gibblet ve arkadaşları (13) subgrup uyumsuzluğuna bağlı YHH olan 30 olgunun %30'unun anti-E antikorlarına bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, hangi oranda YHH nedeni olduğu bilinmemekle birlikte, yalnız E subgrup uyumsuzluğunun SGU olguları içindeki sıklığı %16.6 bulunmuştur.

En güçlüsü K1 olan 20 değişik antijenden oluşan Keli subgrubu, güçlü bir immünojendir (15). VVenk ve arkadaşları üreme çağındaki kadınlarda Keli antikor pozitifliğinin %60, yenidoğanlarda Kell'e bağlı YHH sıklığının ise %3 olduğunu rapor etmişlerdir (16). Buna karşın Caine ve arkadaşları maternal Keli antikor pozitifliğinin %0.1 olduğunu, Keli duyarlı annelerin %10.2'sinin bebeklerinde Keli uyumsuzluğu ve bunların da %5'inde ciddi YHH geliştiğini rapor etmişlerdir (17). Gibblet ve arkadaşları SGU'na bağlı YHH olgularının %30'unun, tüm YHH olgularının ise %0.48'inin anti-K'ya bağlı olduğunu rapor etmişlerdir (13). Aslında Keli antijeninin C'den daha antijenik olmasına karşın, anti-C'ye bağlı YHH sıklığının daha fazla olmasının nedeni, C uyumsuzluğunun daha sık görülmesidir. Bu çalışmada sırası ile belirlenen uyumsuzluk olanları %16.6 ve %3.1 olmasına karşın YHH'na neden olma sıklığı bilinmemektedir.

Kardeş öyküsü pozitifliği yeni doğmuş veya doğacak olan bir bebeğin patolojik YS için risk altında olduğunu gösteren önemli bir indikatördür (18). Khoury ve arkadaşları önceki kardeşlerinde sarılık öyküsü pozitif olanlarda YS çıkma riskinin öykü pozitif olmayanlara göre 3.1 kat, ciddi YS çıkma riskinin ise 12 kat yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (19). Bu çalışmada Rh ve ABO uyumsuzluklu bazı olgularda YS'ii kardeş öyküsü pozitif olmasına karşın, subgrup uyumsuzluklu hiçbir olguda kardeş öyküsü pozitifliği yoktu. Bu bulgu YS için uyarıcı bir risk faktörü olan kardeş öyküsünden, subgrup uyumsuzluklarının ciddiyetini erken belirlemede faydalanılamayacağını göstermektedir.

Anti-A ve anti-B antikorları organizmada doğal olarak var olduklarından, ABO uyumsuzluklu anne-bebek kombinasyonlarında genellikle ilk gebelikte YHH daha sık görülür ve gebelik sayısı arttıkça sıklık giderek azalır (11,12). Buna karşın Rh uyumsuzluğunda olduğu gibi duyarlanmayı izleyen antikor gelişimi ve izoimmünizasyon esasına dayanan uyumsuzluklarda, YS genellikle ilk gebelikten sonra görülür ve gebelik sayısı arttıkça risk artar (11,12). Subgrup uyumsuzluklarından duyarlanma mekanizması Rh uyumsuzluğuna benzer olup, çoğul gebeliklerde YS'nin daha sık görülmesi beklenir. Bu

çalışmada, C subgrubu dışındaki uyumsuzluklarda bu bilgilerle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Rh ve ABO uyumsuzluklarında sarılık genellikle ilk 24 saatte başlar (11,12). Ancak, bu çalışmada ABO ve Rh uyumsuzluklu bebekler için belirlenen YS başlama zamanı Polat ve arkadaşları (10) tarafından rapor edilene (postnatal 2-3. günler) benzer olup, bu durum ailelerin sarılığı geç farketmiş olmaları ile açıklanabilir. Subgrup uyumsuzluklu olgularda YS başlama zamanı ile ilgili literatür verisi elde edilemediği için karşılaştırma olanağı bulunamadı.

Quinn ve arkadaşları (20) direkt Coombs testi pozitif olan olgularda YS'nin daha sık geliştiğini, ancak YS'nin şiddeti konusunda fikir vermediğini, buna karşın Ozolek ve arkadaşları (9) YS'nin ağırlığı ile de doğrusal ilişkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Ukita ve arkadaşları (21) YHH olgularının %57'sinde direkt Coombs testi pozitifliği belirlemiş olup, çalışmamızda belirlenen oran buna göre oldukça düşüktür. ABO uyumsuzluklu olgularda direkt Coombs testi pozitifliği %13 ile %50 arasındaki oranlarda rapor edilmiş olup (9,22), çalışmamızda belirlenen oran bu sınırlar içindedir. Bu çalışmada Rh uyumsuzluklu YS olan bebeklerde belirlenen direkt Coombs testi pozitifliği oranı Rubo ve arkadaşları (23) tarafından belirlenen oran (%34) ile benzerdi. Nadir görülen subgrup uyumsuzluklarına bağlı YHH olgularında direkt Coombs testi pozitifliği ile ilgili literatür bilgisine sahip olunamadığı için bu konu ile ilgili veriler karşılaştırılmadı.

Çalışmamızda belirlenen tüm YS olguları içinde ET oranı Polat ve arkadaşlarının (10) rapor ettiği orana göre (%54.6) düşük, tüm ET yapılan olgular içinde kan uyumsuzluklarının oranı ise aynı araştırmacılarınkine oranla (%47.5) yüksek idi. Yine bu çalışmada belirlenen, kan uyumsuzluklarına bağlı YS olgularında ET gerektirme oranı Polat ve arkadaşlarının (10) rapor ettiği orana göre (%60.8) düşük, fakat Weiner ve arkadaşlarınınkine (24) oranla (%17) yüksek idi. ABO uyumsuzluğu olan YS olgularında ET gerektirme sıklığını Polat ve arkadaşları (10) %61.5, Arevalo ve arkadaşları ise (25) %30 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada belirlenen oranın Polat ve arkadaşlarınınkine oranla düşük oluşu subgrup uyumsuzluklarının değerlendirilmeye alınması, Arevalo ve arkadaşlarınınkine oranla yüksek oluşu ise hastanemizin bölgede ET yapılan tek merkez oluşu ile açıklanabilir. Rh uyumsuzluklu olgularda ET gereksinimi %64.9 (10) ve %69 (23) olarak rapor edilmiş olup, çalışmamızda belirlenen ET oranı bu oranlara göre düşük idi. Bu durum, direkt Coombs pozitifliği olan bazı Rh uyumsuzluklu olgularımızda iv lg uygulanmış olması ile açıklanabilir.

Bildiğimiz kadarı ile C ve E subgrup uyumsuzluklu olgularda ET sıklığını gösteren geniş serili çalışmalar mevcut olmayıp, az sayıda olgu rapor edilmiştir (6,14). Buna karşın Bowman ve arkadaşları Keli subgrup uyumsuzluğuna bağlı YHH olgularının %5'inde ET uygulandığını rapor etmişlerdir (7). Bu çalışmada olgu sayısı az olmakla birlikte, Keli ve C uyumsuzluklu olguların yarısında ve diğer uyumsuzluklar+Esubgrup uyumsuzluğu olan olguların bir kısmında ET uygulanmış olup, bu olguların ne kadarında SGU'nun YS nedeni olduğu kesin bilinmemektedir.

YHH'nin önemli bir komplikasyonu veya klinik formu olan hidrops fetalis genellikle Rh uyumsuzluğunda ve nadiren diğer uyumsuzluklarda oluşur (26). Topke ve arkadaşları Rh uyumsuzluklu olguların %3'ünde hidrops fetalis geliştiği ve bunların %0.1'inin öldüğünü rapor etmişlerdir (27). Literatürde C uyumsuzluğuna bağlı hidrops fetalis gelişimi ve ölüm yalnız bir kaç olguda rapor edilmiştir (6). Bowman ve arkadaşları (7) Kell'e bağlı YHH olgularının %15'inin hidropstan öldüğünü, Caine ve arkadaşları (17) ise Keli duyarlı annelerin bebeklerinin %38.4'ünde hidropsda dahil olduğu ciddi sorunlar geliştiğini rapor etmişlerdir. Bildiğimiz kadarı ile E subgrup uyumsuzluğuna bağlı hidrops olgusu rapor edilmemiştir. Bu çalışmada ABO, Rh ve C subgrup uyumsuzluklu olgulardan birer tanesinde hidrops gelişmiş olmasına karşın, bunun nedenin SGU olup olmadığı kesin bilinmemektedir.

Daha çok Rh uyumsuzluğunda olmak üzere ciddi YS olan bazı olgularda kernikterus gelişmektedir. Keli uyumsuzluklu olguların %5'inde kernikterus geliştiği rapor edilmiştir (7). Diğer subgrup uyumsuzluklarında kernikterus gelişim oranı ise bilinmemektedir. Bu çalışmada kesin neden bilinmemekle birlikte, ABO, Rh, C subgrup uyumsuzluklu bazı olgularda kernikterus gelişmiştir.

YHH hastalığına bağlı anemi üç tür olup bunlar: intrauterin gelişen anemi, ilk haftada gelişen erken anemi, ilk haftadan sonra haftalar, hatta aylar içinde gelişen geç anemidir (28). Geç anemi genellikle intrauterin transfüzyona bağlı, kemik iliği baskılanmasına ikincil olarak gelişir. Ayrıca Rh uyumsuzluğundak anti-D antikorların eritroid prekürsörleri üzerine direkt toksik etkisi ve retikülositlerin periferik hemolizi ile ilgili olabileceği iddia edilmektedir (29). Cariani ve arkadaşları (3) ABO uyumsuzluklu olguların %29.4'ünde geç anemi geliştiğini, Bel-Comos ve arkadaşları (30) ise hiç bir ABO uyumsuzluklu olguda geç anemi gelişmediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ABO, Rh, C ve E subgrup uyumsuzluklu bazı olgularda geç anemi gelişmiş olup, bunun nedeninin kan uyumsuzlukları olduğu kesin olarak gösterilememiştir.

Sonuç olarak, antikor düzeyleri bakılmadığı için bütün olgularımızda YHH ve YS nedeninin belirlenen uyumsuzluklar olduğu iddia edilemez. Bununla birlikte belirlenebilen başka patolojilerin olmaması nedeni ile olguların çoğunda subgrupların dahil olduğu kan uyumsuzluklarının YHH ve YS nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Bundan hareketle anne-bebek subgrup uyumsuzluğu varlığının araştırılması ve uyumsuzluk var olan bebeklerin YHH ve YS gelişimi açısından yakın izleminin, YS'inin erken tanı ve tedavisinde yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. *Katki Pediatri Dergisi* 1995; 5: 680-700.
2. Singhal PK, Singh M, Paul VK, Deorari AK, Ghorpade MG. Spectrum of neonatal hyperbilirubinemia an analysis of 454 cases. *Indian Pediatr* 1992; 29:319-25.
3. Cariani L, Romano EL, Martinez N, Montano R, Suarez G, Ruiz I, et al. ABO-haemolytic disease of the newborn (ABO-HDN): factors influencing its severity and incidence in Venezuela. *J Trop Pediatr* 1995;41:14-21.

4. Serrano J. Changes in fetomaternal incompatibility and the indications for exchange transfusion. *Sangre Bare* 1991; 36: 471-76.
5. Owa JA, Durosini MA, Alabi AO. Determinants of severity of neonatal hyperbilirubinemia in ABO incompatibility in Nigeria. *Trop Doct* 1991; 21: 19-22.
6. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR. Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1239-43.
7. Bowman JM, Pollock JM, Manning Fa, Harman CR, Mentecoglou S. Maternal Kell blood alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 239-44.
8. Behrman R, Kliegman RM, Nelson W, Waughan VC (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992: 482-6.
9. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr* 1994; 125: 87-91.
10. Polat A, Öktem F, Koç H, Bodur S. Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi. *T Klin Pediatri* 1993; 2: 26-30.
11. Küçüköyük Ş. Yenidoğan ve Hastalıkları. Ankara: Feryal Matbaası, 1994: 400-32.
12. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A. Hematology. In: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (Eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 952-98.
13. Giblett ER. Blood group antibodies causing hemolytic disease of the newborn. *Clin Obstet Gynecol* 1964; 7: 1044-51.
14. Diao Y, Song N, Guan Z, Zhang L, Wang Y, Wan M. A case of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Hro and anti-e. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll* 1990; 5: 58-60.
15. Lee S, Wu X, Reid M, Zelinski T, Redman C. Molecular basis of the Keli (K1) phenotype. *Blood* 1995; 85: 912-6.
16. Wenk RE, Godstein P, Felix JK. Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn, and perinatal management. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 473-6.
17. Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 85-90.
18. Fischer K. Prenatal diagnosis and prevention of hemolytic disease of newborn. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20 Suppl 2: 64-9.
19. Khoury Mj, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1065-69.
20. Quinn MW, Weindling AM, Davidson DC. Does ABO incompatibility matter?. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1258-60.
21. Ukita M, Takahashi A, Nunotani T, Kihana T, Watanabe S, Yamade N. IgG subclasses of anti-A and anti-B antibodies bound to the cord red cells in ABO incompatible pregnancies. *Vox Sang* 1989; 56: 181-6.
22. Toy PT, Reid ME, Papenfus L, Yeap HH, Black D. Prevalence of ABO maternal-infant incompatibility in Asians, Blacks, Hispanics and Caucasians. *Vox Snag* 1988; 54:181-3.
23. Rubo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkotter E, Leititis J, Marson D, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; 121: 93-7.
24. Weiner CP, Wenstrom KD. Outcome of alloimmunized fetuses managed solely by cordocentesis but not requiring antenatal transfusion. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9:233-8.
25. Arevalo C, Herrmann F, Aguirre E, Vera J. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. A predictive test. *Rev Med Chil* 1992; 120: 163-7.
26. Dunn PA, Bhutani V, Weiner S, Ludomirski A. Care of the neonate with erythroblastosis fetalis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1988; 17: 382-6.
27. Topke B, Menzel K, Uhlig R, Pfister U. Studies on manifestation of Rh-related hemolytic disease of the newborn in the years 1974-1989 in the Erfurt district. *Klinderarztl Prax* 1991; 59: 111-6.
28. Scaradavou A, Inglis S, Peterson P, Dunne J, Chervenak F, Bussel J. Suppression of erythropoiesis by intrauterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: use of erythropoiesis to treat the late anemia. *J Pediatr* 1993; 123: 279-4.
29. Throp JA, O'Conor T, Callenbach J. Hyporegenerative anemia associated with intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 79-81.
30. Bel-Comos J, Ribera-Crusafont A, Natal-Pujol A, Coroleu-Lletget W, Pujol-Posch N, Prats-Vinas J. Value of the Coombs test in ABO incompatibility. *An Esp Pediatr* 1991; 35:248-50.