

Yenidoğanlarda Direkt Coombs Test Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation with Positive Direct Coomb's Test in Newborn

Zehra Karataş, M.Arif Akşit, Neslihan Tekin

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Neonatoloji BD, Eskişehir

Özet

Son yıllarda kan grubu uyumsuzluğu olmayan yenidoğanlarda pozitif direkt Coombs (DC) test sıklığındaki artış dikkati çekmektedir. Bu artışa neden olan faktörleri değerlendirmek amacıyla bu çalışma yapılmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan ünitesinde Haziran 2004-Kasım 2006 yılları arasında takip edilen 2362 bebekten DC test pozitifliği saptanan 97 vakanın dosyası retrospektif olarak incelendi. DC test pozitiflik prevalansı %4.1 olarak bulundu. Olguların 26'sı prematüre idi. 41 hastada hemoliz vardı. 22 hastada başlangıçta negatif olan DC testi sonradan pozitifleşti. Prematürelerin %34.6'sında, matür bebeklerin ise %14'ünde DC pozitifliği sonradan saptandı. Kan grubu uyumsuzluğu olmayan 35 hastada, intrauterin ve postpartum sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve/veya enfeksiyon, çeşitli antenatal riskler, intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi ve antibiyotik kullanımı tespit edildi. Yenidoğanlarda DC test pozitifliğine, kan grubu uyumsuzluğundan sonra en sık SIRS ve/veya enfeksiyon, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz IVIG tedavisi, daha nadir olarak ta çeşitli nedenlerle ortaya çıkan antikorlar neden oluyor gibi gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Direkt Coombs testi, yenidoğan, enfeksiyon

Abstract

In recent years, increase in the frequency of positive direct Coomb's (DC) test in newborns without blood incompatibility is remarkable. The objective of the present study is to determine the associated factors that causing this increase. Ninety-seven patients with positive DC test from 2362 newborns who were hospitalized in Neonatology Unit of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine between June 2004-November 2006 have reviewed retrospectively. The prevalence of positive DC test was 4.1%. Twenty-six patients were premature. Hemolysis was determined in 41 patients. In 22 patients DC test was negative initially, but became positive in time. The DC test were became positive during the time, in 34.6% of premature and 14% of term newborns respectively. In 35 patients without blood incompatibility; intrauterine and postpartum systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and/or infection, various antenatal risks, intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy and antibiotic use were determined. In the newborns with positive DC test, the most common etiologic factors after blood group incompatibility are SIRS and/or infection, transfusion of blood and blood products, IVIG therapy and more rarely the resulting antibodies from various reasons.

Key words: Direct Coomb's test, newborn, infection

GİRİŞ

Direkt Coombs (Direkt antiglobulin, Anti-Human globulin, DC) testi çeşitli nedenlerle eritrosit antijenlerine karşı oluşmuş otoantikorları (immünglobulin G ve C3) saptamak için kullanılır. Hemolizi olan hastalarda immün etyolojinin varlığını ortaya koymada kullanılan bir parametredir. Otoimmün hemolitik anemiler, ilaca bağlı hemoliz, gecikmiş ya da akut transfüzyon reaksiyonları pozitif DC testi ile karakterizedir (1-3). DC test pozitifliği, hemoliz olmaksızın da oluşabilir ve tek başına pozitif olması immün hemolitik anemiye göstermez. Son yıllarda kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda DC test pozitifliği sıklığında artış dikkati çekmiş, bunu etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalında Haziran 2004-Kasım 2006 yılları

arasında takip edilen 2362 bebeğin kayıtları tarandı. DC test pozitifliği saptanan 97 vakanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, anne ve bebek kan grupları, yatış süreleri, eşlik eden hastalıklar, uygulanan tedavi ve prognozları yönünden değerlendirildi. Hastanemizde doğanlarda ilk örnekler kordon kanında, dışarıdan gelen hastalarda ise venöz kandan DC testi tüp aglütinasyon yöntemi anti-human globulin (AHG) kiti ile çalışıldı. Hiçbir olguda subgrup tayini yapılmadı. Hemoliz hızlı total bilirubin artışı (>0.5 mg/dl/sa), anemi (hematokrit<%45), retikülositoz (>%5) ve periferik yaymada sferositoz bulguları varsa kabul edildi. Hastalar DC testinin ilk başvuruda veya sonradan pozitif olmasına ve hemoliz olup olmamasına göre gruplara ayrıldı. Hastaların hemoglobin, retikülosit ve en yüksek bilirubin değerleri kaydedildi. Hemolitik anemi yapan kalıtsal hastalık tespit edilenler çalışmaya alınmadı. Hiperbilirubinemi saptanan hastalara

fototerapi ve exchange transfüzyon kararı için Amerikan Pediatri Akademisi'nin eğrileri kullanıldı (4). İdrar kültüründe 10x5 koloni bakteri üremesi idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak kabul edildi. SIRS, Amerikan Koleji Göğüs Hekimleri/ Yoğun Bakım Klinikleri Birliği Konferansı Cemiyeti tarafından 1992 yılında belirlenen kriterlere göre konuldu (5). Yenidoğan hemolitik hastalığı veya SIRS kliniği olanlara 0.4 gr/kg'dan IVIG verildi.

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS 13 paket program kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için veriler ortalama±SD olarak gösterildi.

BULGULAR

DC test pozitiflik prevalansı %4.1 (97/2362) olarak bulundu. DC test pozitifliğinin saptanma zamanı 2.7±4.1 gün (0-21) arasında değişmekteydi. 46 hastada DC testi kordon kanında çalışıldı. Olguların 54'ü kız, 43'ü erkek idi ve 45'i normal spontan vajinal yol ile 52'si sezaryen ile doğmuştu. Bebeklerin ortalama vücut ağırlığı 2855±770 gr, gebelik haftası 36.9±3 idi ve 26'sı prematüre idi. Vakaların 7'si çoğul gebelikti. Prematürelerin %34.6'sında, matür bebeklerin ise %14'ünde olmak üzere 22 hastada DC test pozitifliği sonradan saptandı. DC testi 75 olguda başlangıçta, 22 olguda sonradan pozitif saptandı. Kan grubu uygunsuzluğu 62 (ABO:44, Rh:12, ABO ve Rh: 6) hastada hemoliz 41 hastada saptandı. Kan grubu uygunsuzluğu olmayan 35 hastanın 16'sında (%45.7) DC test pozitifliği sonradan saptandı. Hemoliz tanımlananların 15'inde (%36.6) kan grup uygunsuzluğu yoktu.

Bebeklerin bilirubin düzeyleri ortalama 16.1±16.9 mg/dl, karboksihemoglobin yüzdesi ortalama %9.4±9.6 olarak saptandı. 59 hastada anemi saptandı, 67 (%69.1) hastaya fototerapi, 15'ine (%15.5) (ikisine sepsis, 13'üne hemolitik hastalık nedeniyle) exchange transfüzyonu yapıldı. Kan grubu uygunsuzluğu olanların 35'ine, kan grubu uygunsuzluğu olmayanların 17'sine toplam 52 hastaya IVIG tedavisi verildi. Hemoliz tanımlanan 41 hastanın 26'sına (%63.4) IVIG tedavisi uygulandı. Tüm hastaların yatış süresi 16±23 gün (1-132) idi. Altı hastada (%6.1) neonatal kolestaz tablosu gelişti. Hemoliz varlığına göre bebeklerin demografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu.

Kan grubu uygunsuzluğu olmayan bebeklerin antenatal öyküleri Tablo 2'de sunuldu. Bu bebeklerin 24'ünde (%68.6) SIRS ve/veya enfeksiyon saptandı. Sıklık sırasına göre SIRS (n:18), neonatal pnömoni (n:9), İYE (n:8), boğaz kültüründe üreme (n:2), omfolit (n:2), peritonit, konjunktivit (n:2), yara yeri enfeksiyonu (n:1), ventrikülit (n:1) saptandı. Antibiyotik tedavisi alan 29 (%82.8) hastanın 14'ünde (%48.3), kan ve/veya kan ürünleri transfüzyonu yapılan 24 (%68.6) hastadan 15'inde (%62.5), daha önceden IVIG kullanan 17 (%48.6) hastanın 10'unda (%58.8) sonradan DC testi pozitif saptandı. İki hastaya exchange transfüzyon yapılmıştı. İkişer non immün hidrops fetalis ve Down sendromu, birer hastada travmatik doğum, transient lösemi ve galaktozemi birlikteliği vardı. Üç hastada eşlik eden hiç bir faktör tespit edilemedi. Ölen 10 hastanın dokuzunda (%90) kan grubu uyumsuzluğu yoktu (Tablo 3).

TARTIŞMA

DC test pozitifliği yenidoğan hemolitik hastalıkları, otoimmün hemolitik anemiler, yüksek doz gamaglobülin tedavisi, hipergamaglobülinemi, annedeki alloantikörlerin varlığında ve transfüzyon reaksiyonlarında saptanmaktadır (1,2).

Yenidoğanlarda DC test pozitiflik prevalansı %1-9 oranında bildirilmiştir (6-9). Biz çalışmamızda DC test pozitiflik prevalansını %4.1 saptadık. DC testinin hemolitik hastalıkta pozitif prediktif değeri %23-59, sensitivitesi ise %86'dır (6,8,10). Bizim çalışmamızda hemoliz %42.3 idi. DC test pozitifliği, hemoliz olmaksızın da oluşabilir ve tek başına pozitif olması hastanın immün hemolitik anemisi olduğunu göstermez. Çalışmamızda 22 olguda DC testi sonradan pozitif saptanmıştır. Birçok ilaç (ampisilin, penisilin, sefalosporinler, metil dopa, insülin, fenitoin, klorpromazin, hidralazin, indometazin, kaptopril, kinidin, izoniazid, rifampin, sulfanamidler vs.) testin yanlış pozitif sonuç vermesine yol açabilmektedir (3,11,12). İndirekt hiperbilirubinemiye tetikleyen önemli faktörlerden birisi de sepsis ve İYE'dir (13,14). Ayrıca transfüzyon sonrası alıcı alloantikörlerin donör eritrosit yüzeyini veya donör plazmasındaki antikörlerin alıcı eritrositlerin yüzeyini kaplaması sonucunda da DC test

Tablo 1. Hastaların direkt coombs pozitifliğinin saptanma zamanına ve hemoliz durumuna göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hemoliz +		Hemoliz -	
	(n:41, %42.3)		(n:56, %57.7)	
Toplam (n:97)				
	Başlangıç (n:28)	Sonra (n:13)	Başlangıç(n:47)	Sonra (n:9)
Kan grubu uygunsuzluğu	22	4	34	2
Gebelik haftası	37.5±2.4 (30-40)	36 ±39.9 (28-39)	38 ±2.37 (29-41)	36 ±4.25 (28-39)
Doğum ağırlığı (gr)	3029± 663 (1350-4250)	2300 ±797 (1200-3500)	3060 ±740 (1000-4700)	2670± 839 (1240-3670)
Yatış süresi (gün)	11.1± 8.7 (2-42)	26.69± 22.6 (4-89)	9.2 ±9.3 (1-36)	51.4± 53.6 (5-132)

Tablo 2. Kan grubu uygunsuzluğu olmayan bebeklerin antenatal özellikleri

	n		n
Erken membran rüptürü	4	APS	1
Oligohidramnios	1	Preeklampsi	1
Plasenta previa	5	Guatr	1
Gestasyonel Diabetes mellitus	1	HCV taşıyıcılığı	1
Tip 1 Diabetes mellitus	1	Pansitopeni	1
Non-sirotik portal hipertansiyona bağlı çok sayıda transfüzyon			1

APS: Antifosfolipid antikor sendromu

pozitifliği görülmektedir.

Çalışmamızda kan grubu uygunsuzluğu olmayan hastaların %68.6'ünde enfeksiyon ve/veya SIRS saptanmış bunlarında %50'sinde DC sonradan pozitif saptanmıştır. Ayrıca antibiyotik tedavisi alanların %48.3'ünde, kan ve/veya kan ürünleri transfüzyonu yapılanların %62.5'inde ve daha önceden IVIG kullananların %58.8'inde DC testi sonradan pozitif saptandı. Bu bulgular DC testinin sonradan pozitif olmasında; SIRS ve/veya enfeksiyon, IVIG ve antibiyotik kullanımının ve kan/kan ürünlerinin transfüzyonların etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bazı bebeklerin antenatal öykülerinde antifosfolipid antikor sendromu (APS), preeklampsi, diabetes mellitus, anneye çok sayıda transfüzyon hikayeleri vardı. Kan grubu uygunsuzluğu olmayan bebeklerin %48.6'sının prematüre olduğu, bunlarında %58.8'inde sonradan DC pozitifliğinin saptandığı düşünülürse, DC pozitifliğinin sonradan saptanmasında prematüriteye eşlik eden SIRS ve/veya enfeksiyon, antibiyotik ve IVIG kullanımının rolü olduğu düşünülebilir.

ABO ve Rh uygunsuzluğu ile açıklanamayan DC test pozitifliğinde diğer minör uyumsuzlıkların neden olabileceği ve antikor taramasının yararlı olacağı bildirilmektedir (14,15). Ancak bizim çalışmamızda alt grup analizi ve diğer antikorlar çalışılmamıştır.

Sonuç olarak, yenidoğanlarda DC test pozitifliğine, kan grubu uyumsuzluğundan sonra en sık SIRS ve/veya enfeksiyon, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, IVIG tedavisi, daha nadir olarak ta çeşitli nedenlerle ortaya çıkan antikorlar neden oluyor gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Strobel E, Wullenweber J, Peters J. Detection and side effects of isoantibodies in intravenously administered immunoglobulin preparations. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1995; 22: 31-35.
2. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008; 22: 17-31.
3. Ozdemir OM, Ergin H, Ince T. A newborn with positive antiglobulin test whose mother took methyldopa in pregnancy. *Turk J Pediatr.* 2008; 50: 592-94.
4. 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.
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20: 864-74.
6. Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin

Tablo 3. Kan grubu uygunsuzluğu olmayanlarda eşlik eden bulgular

	Hemoliz + (n:15; %42.8)		Hemoliz - (n:20, %57.2)	
	Başlangıç (n:6)	Sonra (n:9)	Başlangıç(n:13)	Sonra (n:7)
Toplam (n:35)				
Prematüre	3	7	4	3
SIRS/Enfeksiyon	4	8	8	4
Antibiyotik kullanımı	6	9	7	7
Kan/kan ürünleri transfüzyon	3	8	6	7
Öncesinde IVIG	3	6	4	4
Exchange	-	2	-	-
Exitus	1	2	4	2

IVIG: İntravenöz immunglobulin

- tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41: 504-07.
7. Cianciarullo MA, Ceccon ME, Vaz FA. Prevalence of immunohematologic tests at birth and the incidence of hemolytic disease in the newborn. *Rev Assoc Med Bras*. 2003; 49: 45-53.
 8. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol*. 2002; 22: 341-47.
 9. Baptista-González H, Hernández-Martínez JA, Galindo-Delgado P, Santamaría-Hernández C, Rosenfeld-Mann F. Usefulness of direct antiglobulin test in neonatal screening. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009; 66: 500-07.
 10. Kiruba R, Ong R, Han P. Direct enzyme linked antiglobulin tests (ELAT) for detecting in-vivo sensitized erythrocytes: evaluation of screening for ABO incompatibility of newborn. *Pathology*. 1988; 20: 147-51.
 11. Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 2005; 42: 137-44.
 12. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia--a new paradigm. *Transfusion*. 2007; 47: 697-702.
 13. Bilgen H, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary Tract Infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr*. 2006; 48: 51-55.
 14. Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A, Kollios K, Kardaras P, Papachristou F, et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr* 2009; 5: 42-45.
 15. Vucinovic M, Jadric H, Karelovic D, Roje D, Haspl-Hundrić Z, Hrgović Z, et al. Haemolytic disease of the newborn-from a mother with anti-Kell, anti-E and anti-*Vel* anti-erythrocyte alloantibodies. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2004; 208: 197-202.