

RH-İZOİMMÜNİZASYONDA ANTENATAL VE POSTPARTUM PROFİLAKSİNİN MATERNAL İMMÜNİZASYON VE FETOMATERNAL TRANSFÜZYON (FMT) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Ender Telli* Necip Kepkep** Fulya Döküncü*
Feride Söylemez* Hikmet Yavuz*

Rh izoimmünizasyon, Rh (+) eşi sahip Rh (—) kadının, Rh (+) fetusa gebe kaldığında ortaya çıkan, primer olarak fetüsü etkileyip eritroblastosis fetalis yol açan bir tablodur. Eritroblastosis fetalis, maternal izoimmünizasyon sonucu oluşan antikorların fetal eritrositleri hemolize uğratması sonucunda fetusta hafif anemiden hidrops fetalis varan ve fetal kayıpla sonlanabilen klinik bir tablodur.

İmmünize gebelikte etkilenmiş fetusun takibi ve fetal sağlığın korunması için yapılan intrauterin müdahalelerin hepsi zor, maliyeti yüksek ve travmatik işlemlerdir ve % 100'e varan bir fetal iyilik sağlamaktadır. Bu nedenle anne ve bebeğin sağlığı için maternal izoimmünizasyonun gelişiminin önlenmesi önemlidir. Yapılan çalışmalarda artan gebelik haftası ile orantılı olarak fetustan maternal dolaşıma fetal eritrosit geçişinin arttığı gözlenmiştir. Bu artış plasental yüzeydeki artan kan akımına ve plasental mikroskopik zedelenmelere bağlanmıştır.

İmmünizasyonun önlenmesi ve gebelikte sağlıklı bir fetusun doğumunu sağlamak için profilaktik amaçla antenatal ve postpartum dönemde Anti-D kullanılmaktadır.

Bu çalışmada Rh izoimmünizasyonda antenatal ve postpartum Rh IgG (anti-D) veriliminin fetomaternal transfüzyon üzerine olan etkisi ve immünizasyonu önlemedeki klinik yarar ve sonuçları araştırılmıştır.

* A. Ü. Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

** G. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Geliş Tarihi 8 Nisan 1993 Kabul Tarihi : 7 Temmuz 1993

OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma 10.09.1990 - 18.05.1992 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğinde toplam 60 gebe üzerinde yapıldı.

Polikliniğe rutin gebe takibi için başvuran Rh (—) gebelerden eşlerinin kan grubu Rh (+) olanlar çalışma kapsamına alındı. Çalışma grubuna alınan tüm gebelere IDC testi yapıp düşük titrasyonda dahi (+) IDC'e sahip gebeler çalışma grubuna dahil edilmedi.

Gebeler iki gruba ayrılarak incelendi. Birinci grupta gebeliğinin 28. haftasında 250 mikrogram Anti-D ile profilaksi yapılan araştırma grubunu oluşturan vakalar yer aldı. İkinci grubu ise antenatal profilaksi yapılmayan kontrol vakaları oluşturdu.

Birinci grupta yer alan gebeler en erken 14 ve en geç 20. gebelik haftasında, ikinci grupta yer alan gebeler ise en erken 16. ve en geç 26. haftada çalışma kapsamına dahil edildi.

Çalışma kapsamına alınan tüm vakalara ilk kontrolde ve 28-34. gestasyonel haftada IDC testi yapıldı. IDC testine Antiglobulin Agglutinasyon yöntemi ile bakıldı.

Gestasyonel yaş seri USG ölçümleri ile takip edildi. USG ölçümünde Toshiba Sonolayer SSA-270A USG cihazı kullanıldı.

Çalışmaya alınan gebeler en erken 37 ve en geç 42. gebelik haftasında spontan travaylarının başlaması üzerine doğuma alındı. 60 vakanın 53'ü (% 88) vajinal, 7 tanesi ise (% 12) abdominal yoldan doğurtuldu. Doğum sonrası yenidoğanın kan grubuna bakılıp Rh (—) kan grubuna sahip bebek doğuran 7 vaka çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 53 vakada Kleihauer-Betke asid elüsyon yöntemi ile FMT miktarı araştırıldı.

BOYAMA TEKNİĞİ

A — Lam üzerine yapılmış ince yaymalar 5 dk. kurumaya bırakılıp, daha sonra % 80'lik etil alkol ile tesbit edildi.

B — 750 mg Hemotoksilen/100 cc. % 96'lık alkol içinde eritildikten sonra FeCl₃'lük çözeltiden 10 cc'lik Hematoksilenli çözeltiden 40 cc alınarak karıştırıldı. Bu karışıma pH değeri 3.2 - 3.6 olacak şekilde yaklaşık 0.2 cc % 25'lik HCl ilave edildi. Yaymalar, bu asitli solüsyon içinde 20 sn. bekletildi.

C — Musluk suyundan geçirilen yaymalar % 2.5'lük Eozin boyasında 2 dk bekletildi.

Bu metod ile 53 hastadan alınan kan örneklerinden toplam 72 preparat hazırlanarak boyandı.

Bu preparatlar, ışık mikroskobunda 100'lük büyütme altında taranarak değerlendirildi. Işık mikroskobunda 100'lük büyütme alanı ortalama 0.8 mm²'dir. Hazırladığımız yaymalarda bir küçük büyütme alanına ortalama 4000 eritrositin düştüğünü gördük (2500 - 7000). 50 küçük büyütme alanı tarandığında 40 mm²'lik bir sahada ortalama 200.000 maternal eritrosit sayılmış oluyordu. Mollison 1972 yılındaki makalesinde transplacental kanamanın kantitatif olarak değerlendirilmesinde, uyguladığımız metodu önermiş ve yaptığı araştırmada bu metodun % 95 oranda güvenilir olduğunu bulmuştur (15).

Kleihauer ve Betke'nin fetomaternal kanama volümünün hesaplanması için önerdikleri formül :

$$\frac{\text{Fetal hücre sayısı}}{\text{Maternal hücre sayısı}} = \frac{(x) \text{ ml. FMT}}{\text{Maternal kan volümü}}$$

Not : Maternal kan volümü, 3. trimestr bir gebede ortalama 1800 ml.dir.

Mollison yapmış olduğu çalışmada, fetal kan hücrelerinin erişkinlerinkine oranla % 30 daha büyük olduğunu ve asit elüsyon metoduyla fetal hücrelerin % 30 daha büyük olduğunu ve asit elüsyon metoduyla fetal hücrelerin % 90'ının koyu renk aldığını belirtip yeni bir formül geliştirmiştir. Bu formülün Kleihauer-Betke formülüne göre daha efektif olduğunu belirtmiştir (1).

$$\text{FMT} = \frac{\text{Maternal hücreler/fötal hücreler}}{\text{Maternal kan volümü (100 ml)}} \times \frac{3}{4}$$

Testin sensitivitesi 0.012 ml. FMT'yi tanımlayabilecek kapasitedir.

Çalışmamızda FMT miktarını hesaplariken Mollison'un formülünü kullandık.

Çalışma kapsamına alınan vakaların hepsinde IDC testi doğum sonrası 7 - 8 ayda tekrarlandı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 60 gebe iki gruba ayrılarak incelendi. Birinci grupta 28. gebelik haftasında anti-D ile profilaksi yapılan araştırma grubunu oluşturan 30 vaka ikinci grupta ise 23. gebelik haftasında profilaksi yapılmayan kontrol grubunu oluşturan 30 vaka yer aldı.

Araştırma grubuna alınan 30 vakadan 3 tanesi, kontrol grubundaki 30 vakadan 5 tanesi fetomaternal Rh uygunsuzluğu olmaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Birinci gruptaki 27 gebenin yaşları 18 - 35 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 24 ± 1.08 olarak bulundu.

İkinci gruptaki 25 gebenin yaşları 18 - 34 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 24.96 ± 4.86 ve doğumda gebelik haftası ortalaması 39.56 ± 0.91 olarak bulundu.

Birinci ve ikinci gruptaki yaş ve gebelik haftası değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Araştırma grubundaki gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı 3434 ± 284 gr kontrol grubundaki gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ise 3384 ± 202 gr olarak bulundu.

Bu sonuçlarda istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

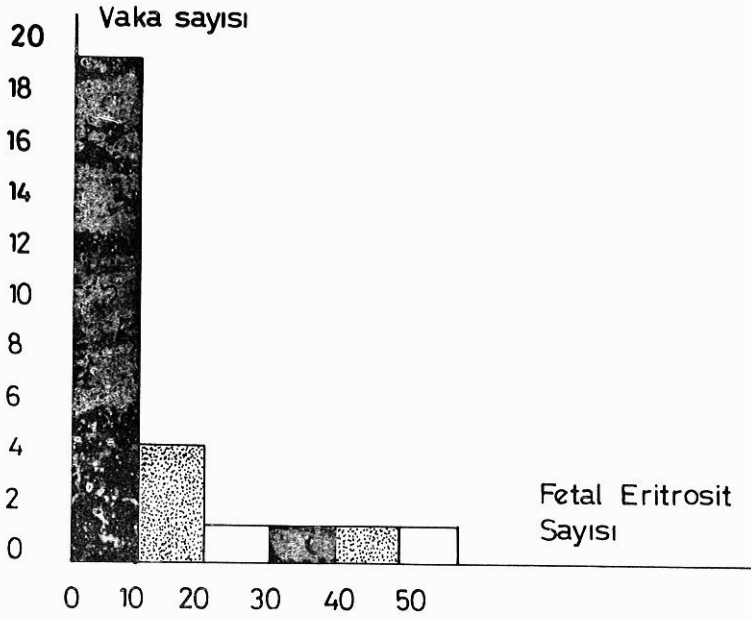
Araştırma grubundaki 27 vakanın 16'sında (% 59) ve kontrol grubundaki 25 vakanın 16'sında (% 64) maternal dolaşımında fetal eritrositler saptandı.

Fetomaternal transfüzyon (FMT) miktarı açısından karşılaştırıldığında araştırma grubunda ortalama kanama miktarı 0.13 ± 0.11 ml, kontrol grubunda ise 0.44 ± 8.29 ml bulunmuştur (Şekil 1a, 1b).

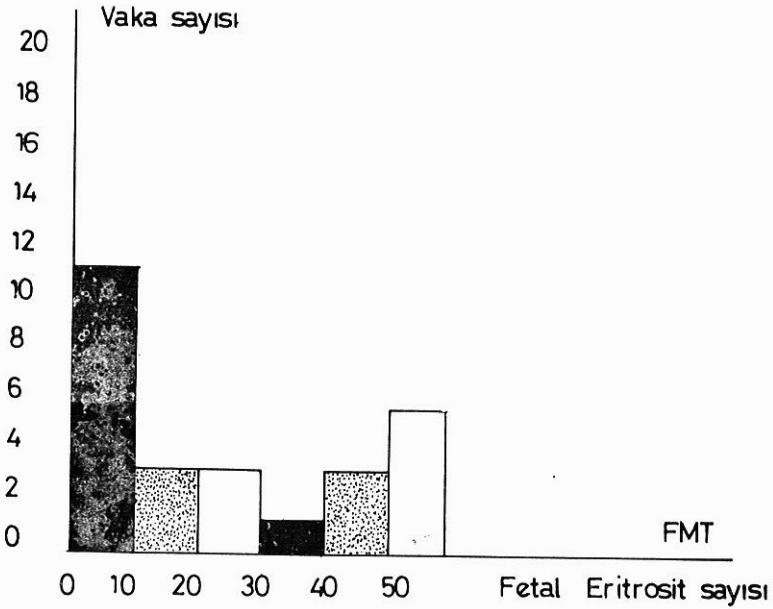
Her iki grup arasındaki FMT değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı görüldü ($p < 0.001$).

Araştırma ve kontrol grubunda doğum sonrası 8. ayda yapılan IDC sonuçları incelendiğinde, araştırma grubunda % 0, kontrol grubunda ise % 4 oranında (+) IDC değerleri bulundu. Bu değerler, vakaların azlığı nedeni ile istatistiki çalışmaya konulmadı.

Araştırma grubundaki 27 gebenin 22'sinde Rh uygunsuz ABO uyumlu idi. 5 tanesinde ise Rh ve ABO uygunsuzluğu vardı.



Şekil 1 - A : Araştırma Grubu FMT Değerleri



Şekil 1 - B : Kontrol Grubu FMT Değerleri

Kontrol grubundaki 25 gebenin 22'sinde Rh uygunsuz ABO uygun idi. 3 tanesinde ise Rh ve ABO uygunsuzluğu mevcuttu.

Her iki grupta yer alan Rh ve ABO uygunsuz 8 vaka (% 15.3), Rh uygunsuz ABO uygun 45 vakaya (% 84.7) FMT açısından karşılaştırıldığında, Rh ve ABO uygunsuz olan grupta diğer gruba göre FMT miktarında önemli azalma gözlemlendi.

TARTIŞMA

Gebe bir kadın fetusun Rh veya diğer kan sistemlerinde bulunan fakat kendisinde olmayan antijenlere karşı sensitize olup IgG yapısında plasental bariyeri aşabilen antikolar yapmaya başlarsa maternal izoimmünizasyon gelişir.

Fetal sirkülasyon 4. gestasyonel haftada gelişmektedir. Fetal eritrositlerde Rh antijeninin varlığı ise konsepsiyonu izleyen 38. günde gösterilmiştir (1).

Rh izoimmünizasyonunda antenatal profilaksi fikri ilk kez 1967 yılında Zıpurksy tarafından ortaya atılmıştır (19).

Rutin antenatal Rh IgG verilimi ise ilk kez Kanada'da başlamıştır. Rutin uygulama öncesi; postpartum profilaksiye rağmen, immünizasyon gelişen vakalar tarandığında % 8'inde 28. gestasyonel hafta öncesi, % 16'sında 28 - 34. gestasyonel haftalarda maternal kanda fetal eritrositlerin varlığı gösterilmiştir.

Postpartum yapılan profilaksiye rağmen % 1 - 2 arasında değişen immünizasyon gelişmektedir. Gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için yapılan fetal takip ve intrauterin transfüzyon tekniklerine rağmen fetal sağlık oranı % 70 - 80'i geçmemektedir.

Benzer çalışmalarda antenatal Rh IgG uygulanımı ile Rh izoimmünizasyon riskinin % 0 - 0.1 arasında değiştiği ve postpartum dönemde yapılan profilaksiye göre % 90 daha efektif olduğu kanıtlanmıştır. Bu da antenatal dönemde yapılan Rh Ig uygulanımının doğruluğunu ve zorunluluğunu göstermektedir (2,3,4,5,6,7,11,12,18).

28 gestasyonel haftada profilaksi yapılan vakalarda, gebeliğin 34. haftada IDC testi yapılmalı ve 1/4'e kadar (+) IDC sonuçları pasif immünizasyon, üstündeki titrasyon değerleri ise aktif immünizasyon olarak değerlendirilmelidir.

Rh IgG verilmesinden 4 saat sonra, anti-D titresinde sapma tesbit edilir. Bu değer 40 saatte maximuma ulaşır. Profilaksi amacıyla yapılan Anti-D'ye bağlı titre değerleri, 8 hafta sonra kaybolur. Andress ve arkadaşları, 28 gestasyonel haftada profilaksi yapılan bir vakada, 1/16 (+) IDC saptamışlar, bu değer 8 hafta sonra (—) IDC dönüşmüştür.

Araştırma grubunu oluşturan 30 vakadan Rh (+) bebek doğurup çalışmaya dahil edilen 27 vakanın FMT açısından incelenmesinde 16 vakada (% 53) maternal dolaşımında fetal eritrosit saptandı. Maternal dolaşımdaki fetal eritrositlerin (ml) olarak miktarı 9 vakada 0.1 ml ve altında bulundu. Diğer 7 vakada FMT miktarı 0.1 - 1 ml arasında değişmekteydi.

Kontrol grubunda çalışmaya alınan 25 vakanın 16'sında (% 65) maternal dolaşımında fetal eritrosit saptandı.

Kanama miktarı 4 vakada 0.1 ml ve altında (% 25) 10 vakada 0.1-1 ml arasında (% 62.5), 2 vakada ise 1-5 ml arasında (% 12.5) olarak saptandı.

Araştırma grubundaki vakaların % 59'unda, kontrol grubundaki vakaların ise % 64'ünde maternal dolaşımında fetal eritrosit saptandı ve bu ikisi arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

1964 yılında Clayton, 1977 yılında Fredo ve Jorgenson, 1978'de ise Bowman yaptıkları araştırmalarda vajinal doğumların yaklaşık % 50'sinde maternal dolaşımında fetal eritrositleri göstermişlerdir (7,8,13). Bowman yaptığı araştırmalarda kanama tesbit edilen vakaların yarısından fazlasında 0.1 ml'nin altında FMT, % 1'inde 5 ml FMT ve % 0.2'sinde 30 ml FMT bulmuştur (13,14). Bizim çalışmamızda ise vajinal yolla doğuran 45 vakanın 25'inde FMT tesbit edildi (% 55). Elde edilen değer yukarıdaki araştırma sonuçları ile uyumlu bulundu.

Çalışma grubuna dahil C/S ile doğurtulan 7 vakanın inceleniminde en düşük 0.4 ve en yüksek 1.2 ml FMT saptandı. Vajinal doğum ve C/S arasındaki FMT miktarı kıyaslandığında C/S'da artmış FMT olduğu gözlemlendi.

1968 yılında Knox, 1978'de Harrison ve 1979'da Dovey yaptıkları çalışmalarda C/S, plasentanın elle çıkartıldığı olgular, travmatik doğum (Forceps) ve ölü doğumda artmış FMT belirtmişlerdir (9,10,14). Bu sonuçlar bizim araştırmamızla uyumlu olarak bulunmuştur.

Anne kan grubu (0) bebek kan grubu A veya B ise AB0 uygunsuzluğu mevcuttur. Böylece bebek kan grubu A ise Anti-B, B ise Anti-A antikorları maternal dolaşıma geçmekte ve fetal eritrositleri hemolize uğratmakta ve azalan fetal eritrosit miktarı ile orantılı olarak maternal sensitizasyon riski azalmaktadır. Anti-D ile profilaksi yapılmayan Rh uygunsuz ABC uygun ilk gebelikte sensitizasyon riski % 7 - 8, ikinci gebelikte ise % 15 - 16 arasında değişmektedir. Yine profilaksi yapılmayan Rh ve AB0 uygunsuz gebelikte ise maternal sensitizasyon riski % 1.5 - 3 arasında değişmektedir.

Çalışma grupları incelendiğinde Rh ve AB0 uygunsuzluğunun beraber bulunduğu 8 vakanın 6'sında kanama miktarı 0 ml, 1 vakada 0.05 ml ve C/S ile doğuran vakada 0.4 ml olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar benzer çalışmalarda belirtilen değerlerle uyumlu bulunmuştur (16,17).

Çalışma grubuna alınan tüm vakalarda doğum sonu 8. ayda IDC testi tekrarlatıldı. Araştırma grubunda tüm vakalarda (—) IDC değerleri elde edildi (% 0). Buna karşın kontrol grubunu oluşturan vakalardan 1 tanesinde (% 4) 1/16 titrasyonda (+) IDC elde edildi. Bu vakanın geriye dönük inceleniminde FMT miktarının 1.26 ml olduğu görüldü. Bu miktar FMT'nin postpartum yapılan 250 mikrogram Anti-D ile kontrol altına alınması gerekirken vakada immünizasyonun gelişmesi, vakanın doğum öncesi sensitize olduğu şeklinde yorumlandı.

ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine rutin gebe takibi için başvuran Rh izoimmünizasyon riski taşıyan 60 gebe çalışma kapsamına alındı. Vakaların 30 tanesi araştırma grubunu oluşturdu ve bu vakalara 28. gestasyonel haftada Anti-D (Rhogam) ile antenatal profilaksi yapıldı. Kontrol grubunu oluşturan 30 vakaya ise antenatal profilaksi yapılmadı. Antenatal ve postpartum yapılan profilaksi karşılaştırıldığında, antenatal profilaksi yapılan grupta hem FMT miktarında belirgin bir azalma, hemde postpartum 8 ayda yapılan kontrol indirekt Coombs testinde (IDC) hiçbir vakada pozitiflik saptanmamasına karşın, postpartum profilaksi yapılan grupta artmış FMT miktarı ve profilaksiye rağmen immünizasyon gelişen bir vaka saptandı.

Yaptığımız bu çalışma sonucu antenatal profilaksinin Rh immünizasyon riski taşıyan tüm gebelerde uygulanmasının fetal sağlığın korunması için gerekli olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler : Rh İsiimmünizasyon, antenatal profilaksi

SUMMARY

The Effects Of Antenatal And Postpartum Profilaxis On Maternal Immunization And Fetomaternal Transfusion In Rh İzimmünization

60 pregnant women with Rh isoimmunization risk who applied to Ankara University Obstetrics and Gynecology Department out patient clinic, were included in this study. The study group included 30 who were given Anti-D (Rhogam) injection as for antenatal prophylaxis at 28th gestational week. 30 women in the control group did not receive antenatal prophylaxis.

In this study we compare the results of antepartum and postpartum prophylaxis. We found out that in the group in which we performed antenatal prophylaxis, there was a significant decrease in fetomaternal transfusion and all of the women's indirect coombs test results were negative in 8th postpartum month. In the contrary we observed an increase in FMT and despite of postpartum prophylaxis, in one of these cases, Rh-isoimmunization occurred.

As a result, it is understood that antenatal prophylaxis for women under Rh isoimmunization risk should be done for the protection of the fetus.

Key Words : Rh Isoimmunization, antenatal prophylaxy

KAYNAKLAR

1. Bergstram H Nillson LA Nillson L Ryttinge L : Demonstrations of Rh antigens in a 38-day old fetus. Am. J. Obstet. Gynecol. 1 : 130, 1967.
2. Bireitte Trolle : Prenatal Rh-immun prophylaxis with 300 μ gr. Ig anti-D in the 28th week of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 68; 45 : 47, 1989.
3. Bowman JM : Hemolytic disease of the newborn. Can Med Assoc J. 11; 318, 1974.
4. Bowman JM : The management of Rh isoimmunization. Obstet Gynecol. 52; 1, 1978.

5. Bowman JM Chown B Lewis M Polla JM : Rh isoimmunization during pregnancy, antenatal prophylaxis. *Can Med. Assoc. J.* 118; 623-7, 1978.
6. Bowman JM : Antepartum Rh immunoprophylaxis. *N. Engl. J. Med.* 304 : 425, 1981.
7. Bowman JM : Antenatal suppression of Rh alloimmunization. *Clin Obstet Gynecol.* 34 : 296-303, 1991.
8. Clayton EM Feldhaus Whitacre FE : Fetal erythrocytes in the maternal circulation of pregnant women. *Obstet Gynecol* 20; 915, 1964.
9. Dovey MG Zipursky A : Inc Master conference prevention of the Rh immunization Voxsong 36; 50, 1979.
10. Harrison KL Baker JW : Fetomaternal macrotransfusion : A study of 400 postpartum women. *Obstet Gynecol.* 18 : 176, 1978.
11. Hermann M Kjellman H : Rh-prophylaxis with immunoglobulin anti-D administered during pregnancy and after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 49; 117, 1979.
12. Hussey R : Antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. *Br Med J.* 299; 568, 1989.
13. Jorgensen J : Feto-maternal bleeding during pregnancy and delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 56; 478, 1977.
14. Knox EG : Obstetric determinant of rhesus sensitization. *Lancet.* 1; 400, 1968.
15. Mollison PL : Quantitation of transplacental hemorrhage. *Br. Med. J.* 3; 31, 1972.
16. Nicoloides KH Rodeck CH Millor DS Miboston RS : Fetal hematology in the rhesus isoimmunization. *Br. Med. J.* 290; 661, 1985.
17. Scott J Beart E Guy LR Liesch M Elbert G : Pathogenesis of Rh immunization in primigravida. *Obstet. Gynecol.* 49; 9, 1977.
18. Tovey LAD Townley A Stevenson BJ Tovernel Y : The Workshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravida. *Lancet.* 244 : 6, 1983.
19. Zipursky A Israels LG : The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Can. Med. Assoc.* 97; 1245, 1967.