



RHESUS ALLOİMMUNİZASYONU OLAN GEBELİKLERE YAKLAŞIM : OLGU SUNUMU

MANAGEMENT OF THE PREGNANCIES COMPLICATED WITH RH ALLOIMMUNIZATION: REPORT OF A CASE

Sermet SAĞOL Fuat AKERCAN Pınar SOLMAZ YILDIZ Mert KAZANDI Teksin ÇIRPAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: Rh alloimmunizasyonu, intrauterin transfüzyon

Key Words : Rh Alloimmunization, intrauterine transfusion

ÖZET

Rh uyumsuzluğuna bağlı oluşan hemolitik hastalık, geçmişte perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebiydi. Son 50 yıl içinde takip ve tedavide ortaya çıkan gelişmelerle, insidans hızla azalarak 1000 doğumda 1-6'lara kadar inmiştir. Bu yayında kliniğimizde hidrops fetalis tanısı almış iki olgu bildirilmiş ve rhesus alloimmunizasyonu olan gebeliklerdeki yaklaşım tartışılmıştır.

SUMMARY

Haemolytic disease of the fetus due to Rh alloimmunization was one of the major cause of the perinatal mortality and morbidity in the past. The incidence has decreased to 1-6 / 1000 birth in last 50 years because of the development in the management and therapy of the disease. In this report, the management of the Rh isoimmunization were discussed in the light of two different hydrops fetalis cases, diagnosed at our department.

GİRİŞ

Yeterli sayıda fetal hücre anne kanına karışacak olursa fetal eritrositlerin üzerinde yer alan antijenler, maternal antikor yapımını uyarabilir. Bu antikorlar plasentadan geçerek fetal kan hücrelerinde yıkıma ve hemolitik anemiye yol açabilir. Rh izoimmunizasyonu insidansı %0,1-0,6 civarındadır (1). Yenidoğan veya fetüste bu durumun yol açtığı tabloya eritroblastozis fetalis denir. Farklı kan grupları (antijenler) bu tabloya yol açabilir (Kell, Duffy, Kidd, MNSs ve Diego), ancak Rh en baskın olanıdır. Rh, en kompleks yapıda olan insan kan grubudur. Eritrosit membranında yer alır, lipoprotein yapısındadır. Rh antijenleri 1.kromozom üzerinde Dd, Cc ve Ee olmak üzere 3 çift allel gen tarafından kodlanır. Bu grubun major antijeni Rho(D)' dur. Rh(+) insanların %45'i D için homozigot, %55'i heterozigottur. Eğer baba homozigotsa, çocuk %100 Rh(+), heterozigotsa %50 Rh(+) olur. Rh(-) şahıslar ise %100 homozigottur. Eğer Rh(-) bir anne, profilaksi yapılmamışsa Rh(+) ABO grubuna sahip bir fetus ile immunize olma riski %16 civarındadır (2). Bunun %1,5-2'si antepartum, %7'si doğumdan sonraki 6 ay içinde, %7'si de ikinci gebeliğin erken dönemlerinde anamnestic yanıt olarak ortaya çıkar.

Rh Ig ile profilaksi uygulanan annelerde izoimmunizasyon riski %0,2'ye düşer (2). Rh izoimmunizasyonu; yanlış kan transfüzyonu sonrası veya fetomaternal hemoraji sonucu oluşabilir. Maternal kanda 0,01 ml fetal hücreye 1,2 ve 3. trimesterlerde sırasıyla %3, %12 ve %46 oranında rastlanır (3). Rh (-) bir gebede izoimmunizasyona yol açabilecek kesin rakam bilinmemekle birlikte, 0,1 ml fetal hücrenin yeterli olacağı düşünülmektedir (2). Bu rakama doğum sırasında bile ancak %50 olguda ulaşılabilir. Fetomaternal hemoraji için predispozan bir takım faktörler vardır. Spontan veya provake abortus, amniosentez, koryon villus örnekleme (CVS), fetal kan örnekleme gibi girişimler, abdominal travma (kazalar, eksternal versiyon vb), plasenta previa, ablasyo plasenta, fetal ölüm, çoğul gebelik, sezaryen doğum ve plasentanın elle ayrılması bunlar arasında sayılabilir. Söz konusu durumların tümünde ve düşük tehdidi durumunda profilaktik Rh Ig'i yapılması önerilmektedir. Rh izoimmunizasyonuna maternal immun yanıt, düşük düzeyde Ig M üretmek şeklindedir. 6 hafta ile 6 ay arası bir süre sonra Ig G'ler üretilir. Ig M'lerin aksine Ig G'ler plasentayı geçerek fetal eritrositlerdeki antijenlerini bloke edebilirler. Fetal anemi, ekstremitelerde eritropoezi uyararak çok miktarda çekirdekli eritrosit yapımına neden olur. Dolaşımda çok sayıda immatür eritrositler mevcuttur. Hemolize bağlı olarak Hem ve yağda eriyebilen indirekt

Yazışma adresi: Sermet SAĞOL, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir, TÜRKİYE

Makalenin geliş tarihi : 14.01.2005 ; kabul tarihi : 06.05.2005

bilirubin (Bb) gibi nörotoksik maddeler artar. İn utero dönemde bu maddeler plasentadan geçerek anne dolaşımında metabolize edilebilirler. Fetal eritrosit yıkımı kompanze edilemez bir hal aldığıında ciddi anemi ve ekstrameduller hematopoez sonucunda kalp yetmezliği, asit, ödem ve perikardial efüzyonla karakterize olan eritroblastozis fetalis ortaya çıkar. Bunun sonucunda hipoksi ve asidoz oluşur. Karaciğerdeki (KC) aşırı eritropoez sonucu KC'in yapı ve fonksiyonu bozulur. Azalmış protein yapımı, portal hipertansiyon ve asite yol açar. Neonatal dönemde anemi ve hiperbilirubinemi, major problemleri oluşturur. İmmatür ve hasarlı KC, düşük düzeylerde glukuronil transferaza sahiptir ve büyük miktarlarda Bb bağlayamaz. Artmış indirekt bilirubin, bazal ganglionlarda birikerek kern ikterus tablosu oluşturabilir.

OLGU

Birinci olgu, 25 yaşında, kan grubu A(-), eşi 0(+) idi. Hasta kliniğimize 30-31 hafta G4P3+ Rh uyumsuzluğu+ IUMF öyküsü+ hidrops fetalis+ makat geliş tanıları ile kabul edildi. Hastanın A(+) kan grubuna sahip, Rh Ig'i yapılmamış bir normal doğumu ve takip eden 38-39 hafta ve 25-26 haftalık iki adet in utero mort fetal (IUMF) öyküsü mevcuttu. İkisinde de Rh Ig'i yapılmıştı. Hastanın dış merkezde yapılan takibi sırasında hidrops fetalis tablosu saptanmış, indirekt coombs testi (ICT) sonucunun (+) (antiD(+), anti C(+)) olması üzerine de kliniğimize yönlendirilmişti. Kliniğimizdeki testlerde serolojisi negatif ve ICT 1/32 (+) şeklindeydi. Yatışından üç gün sonra amniosentez ve kordosentez uygulandı. Kan grubu örneği alındı. 120 cc ışınlanmış eritrosit süspansiyonu (ERS), lökosit filtresi kullanılarak kordon veni yoluyla verildi. İşlem öncesi Hb 4,62 gr/dl-Htc %14,9; işlem sonrası Hb 8,84 gr/dl-Htc %21,8 şeklinde ölçüldü. Betametazon ve antibiyotik uygulandı. Bir hafta sonra intrauterin kan transfüzyonu tekrarlandı. İşlem öncesi Hb 6,68 gr/dl-Htc %20,6; işlem sonrası Hb10,4/ Htc%31 idi. Hastaya uterin kontraksiyonları nedeniyle tokolitik tedavi başlandı. 10 gün sonrasında yapılan non-stres testinin (NST) nonreaktif olması üzerine 33-34 haftalık iken S/C ile canlı kız bebek doğurtuldu. Operasyon sırasında fetüsün batını ileri derecede gergin olarak izlendi. Apgar 1.dakikada 3 (kalp,tonus,renk), 5. dakikada 10 idi. Bebek entübe edilerek Çocuk hastanesine sevk edildi. Doğum sonrası bebeğin kan grubu şüpheli B Rh pozitif ve direkt coombs testi (DCT) negatif olarak tespit edildi. Doğum sonrası ikinci hafta itibarı ile bebeğin direkt hiperbilirubinemisi (total Bb=40 mg/dl, direkt Bb=25 mg/dl), hepatosplenomegalisi, preportal hipertansiyonu, hidropik safra kesesi mevcudiyeti, yapılan ekokardiyografisinde periferik pulmoner stenoz, patent foramen ovale, PDA ve konjenital kalp yetmezliği olduğu öğrenildi. Böbrek fonksiyon testleri bozukluğu, renal iskemiye bağlandı.

İkinci olgu 30 yaşında, kendisi A(-) ve eşi AB(+) kan grubuna sahip idi. Hastanın 2 adet NSpD ile doğmuş A(+) bebeği vardı. Gelişte hasta A(+) olduğunu düşünüyordu,

bu nedenle her iki doğumda da Rh Ig'i uygulanmamıştı. Hasta kliniğimize 27-28 hafta G3P2+ fetal hidrops+ Rh uyumsuzluğu+ EDT tanıları ile yatırıldı. Yapılan kan grubu incelemesinde kan grubunun A Rh (-) olduğu ve cross-match sonucunda D alloimmunizasyonuna sahip olduğu saptandı. Serolojisi negatifti. Gelişinde IDCT ise 1/32 (+) idi. Yapılan USG'de fetal batında yaygın asit, fetal kolon anslarında dilatasyon, fetal ciltte ödem gibi hidrops fetalis bulguları saptandı. Amnion mayii normaldi. Gelişinden iki gün sonra intrauterin olarak 70 cc ışınlanmış ERS verildi. Beş gün sonra da amniosentez+ kordosentez+ fetal kan transfüzyonu uygulanarak 100 cc A Rh(-) ışınlanmış ERS verildi. İşlem öncesi fetal Hb 5,30 gr/dl-Htc%15,5; işlem sonrası Hb 11,6 gr/dl-Htc %34,9 idi. Betametazon ve antibiyotik yapıldı; NST reaktif idi. Bir hafta sonra fetal kan transfüzyonu tekrarlandı. 120 cc ERS verildi, 80 cc alındı. İşlem öncesi fetal Hb 6,99 gr/dl- Htc %22,2; işlem sonrası Hb 8,7 gr/dl- Htc %25,9 idi. Son transfüzyondan iki gün önce doppler ultrason ile bakılan MCA değeri 1,55 Mom olarak ölçüldü. Transfüzyon kararı doppler USG mid serebral arter (MCA) indeks değerine göre verildi. İşlem sonrası kontraksiyonlarının başlaması üzerine tokolitik tedavi başlandı. Transfüzyondan bir gün sonra NST'sinin nonreaktif olması üzerine 29-30 haftalık iken S/C ile 2000 gr, 38 cm canlı kız bebek doğurtuldu. Apgar skorları 1. dakika kalp 2, solunum 1 olmak üzere toplam 3 ve 5. dakikada kalp 2, renk 2 olmak üzere 4 idi. Bebek doğumda ağlamadı, 1. dakikada entübe edildi, bradikardisi için 2 kez Adrenalin 0,01 mg/kg uygulandı. Hastanemiz yenidoğan ünitesinde takibe alınan bebeğe destek amacıyla 4 adet taze donmuş plazma (TDP) verildi. Asit nedeniyle parasentez uygulaması gerekti. Doğum sonrası 15. gün itibarı ile bebeğin genel durumunun iyi olduğu, ancak prematürite ve oksijenizasyona bağlı olarak ortaya çıkan RDS nedeniyle izlenmekte olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Sensitize olmamış Rh (-) gebeliklerin yönetiminde; ilk vizitte kan grubu ve IDCT bakılır. 28. haftada IDCT negatif ise 300 mikrogram Rh IgG verilir. 35. haftada IDCT tekrarlanır. Postpartum dönemde eğer infant Rh(+) veya Du(+) ise anneye 300 mikrogram Rh IgG uygulanır. Rh IgG'nin genellikle doğum sonrası 72 saat içinde verilmesine rağmen, 28. güne kadar immunizasyonu önleyebildiği bildirilmektedir (1,2).

Standart protokol dışında özel bazı durumlarda, sensitize olmamış hastalara Rh IgG vermek gerekebilir; Spontan abortusların %2'si, provake abortusların %4-5'inde sensitizasyon oluşabilir (1). Birinci trimesterde 50 mikrogram RhlG sensitizasyonu önlemeye yeter, birinci trimester sonrasında 300 mikrogramlık doz önerilmektedir. Amniosentez, CVS ve kordosentezde (özellikle iğnenin transplasental geçtiği durumlarda) sensitizasyon olasılığı %11'dir ve 300 mikrogram RhlG önerilmektedir. Plasenta previa ve ablatio placentae gibi antepartum hemorajı du-

rumlarında 300 mikrogram doz önerilmektedir. Rh IgG uygulaması ile doğum arasında 12 haftadan uzun sürenin geçtiği durumlarda Rh IgG uygulaması tekrarlanmalıdır. Eksternal sefalik versiyon gibi abdominal travma durumlarında %2-6 sensitizasyon olasılığı mevcuttur. Standart doz uygulanır. Fetomaternal hemorajilerin yalnızca %0,4'ünde 300 mikrogram Rh IgG'nin yetemeyeceği kadar kanama olur (1,2). Böyle durumlarda Kleihauer-Betke gibi maternal kanda fetal eritrosit sayısını hesaplayan testlerden faydalanılır.

İzoimmunizasyon olmuş gebeliklerin yönetimi 2 faktörden etkilenir; Önceki gebeliklerde etkilenmiş fetüs öyküsü varlığı ve maternal antikör titresi. Önceki gebeliklerde etkilenmiş fetüs öyküsü yok ise; IDCT(+) ise 20. haftadan başlayarak her 4 haftada bir IDCT bakılmalıdır. Titre 1/32'den küçük ise takip edilir, 1/32 ve üzerinde ise 37. haftadan önce fetal ölüm riski yüksek olduğu için amniosentez yapılmalıdır.

Önceki gebelikte etkilenmiş fetüs öyküsü varlığında ise IDCT takibi gerekli değildir çünkü amniosentez endikasyonu vardır. Amniosentez zamanı, önceki bebeğin IUMF olduğu gestasyonel haftadan 4 hafta öncesi olmalıdır. Amniosentez, transplasental hemoraji riskini minimize etmek için ultrasonografi rehberliğinde yapılmalıdır.

Spektral analiz, klinik uygulamaya 1961 yılında Liley tarafından kazandırılmıştır. Amniotik sıvı, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak incelenir. Bb gibi absorbabl pigmentlerin miktarının sensitize olmamış bir fetüste gittikçe azaldığı bilinmektedir. Böylece fetüsün etkilenme derecesi izlenebilir. Orijinal Liley eğrisi üç zona ayrılır ve 27. gestasyonel haftadan sonrası için anlamlıdır (4,6). Gestasyonun daha erken dönemleri için modifiye bir eğri olan, Queenan ve arkadaşlarının tanımladığı, 4 zondan oluşan eğri kullanılır (5). Eğer optik dansitede artış veya plato söz konusu ise (Liley eğrisinde zon 2'de 80 persantilin üzerinde veya Queenan eğrisinde intrauterin transfüzyon zonunda), fetal kan örnekleme yapılmalıdır ve Htc %30'dan düşük ise intrauterin transfüzyon yapılmalıdır. Son yıllarda bu tip hastaların değerlendirilmesinde kordosentez ve perkutanöz umbilikal kord örneklemesinden de amniosenteze alternatif olarak faydalanılabilmektedir. Ultrasonografi rehberliğinde yapılan fetal kan örnekleme ile fetal kan grubu, hematokrit, retikülosit sayısı, total Bb ve DCT ölçümü yapılabilir. Kordosentezin avantajı, fetal Htc ölçümü yaparak fetüsün durumunu kesin olarak anlamayı sağlayabilmesidir. Ancak kordosenteze bağlı fetal ölüm riski (%1-2) amniosentezden yüksektir ve ancak tecrübeli ellerde yapılmalıdır (1).

Ultrason incelemesi, fetal hidropsun değerlendirilmesi açısından önemlidir. Fetal kalp atımları, ödem, perikardiyal efüzyon, asit ve amniotik sıvı indeksi değerlendirilmelidir. Seri ultrason incelemeleri ile ilerleme veya gerilemeler takip edilebilir. Ultrasonun bir diğer önemi de amniotik sıvı

Bb seviyelerinin doğru değerlendirilebilmesi açısından gebeliğin erken dönemlerinde gestasyonel yaşın kesin saptanmasını sağlayabilmesidir. Ultrasonografi ile plasental kalınlık, umbilikal ven çapı, KC ve dalak boyutu ve polihidramnios değerlendirilebilir. Fetal hidrops, asitin başlaması ile anlaşılır. Pleural efüzyon ve skalp ödemi ise geç bulgularıdır. Hidrops fetalis, hemolitik hastalığın son evresi olarak kabul edilmektedir. Çünkü, fetal Hb'in normalin 1/3'ü veya daha az olduğu anlamına gelir. Doppler USG: son yıllarda fetal orta serebral arterdeki tepe sistolik akım hızı ölçümü, fetal aneminin non invaziv göstergesi olarak önem kazanmıştır (1). Gestasyonel yaşa göre MCV>1,5 Mom olduğu durumda anemi göstergesi olarak yanlış pozitifliğin <%12 olduğu bildirilmiştir (1). Ancak 35 haftanın üzerinde duyarlılık düşer. Renkli doppler ultrason, doğru lokalizasyonda ölçüm imkanı sağladığı için tercih sebebidir.

Etkilenmemiş veya hafif etkilenmiş fetüslerde (zon 1), amniosentez 2-3 haftada bir tekrarlanır. Doğum, terme yakın zamanda, akciğer matüritesi sağlandıktan sonra gerçekleştirilir. Zon 2 olan olgularda amniosentezi 1-2 haftada bir tekrarlamak gerekir. Doğum genellikle termden önce, ama mümkünse AC matür olduktan sonra yapılır (gerekli olgularda Betametazon yapılabilir). Zon 3 fetüse, doğumun riskleri in utero terapiye bağlı risklerden daha aza indiği noktada doğum şansı vermek gerekir. Amniosentez, genellikle haftalık tekrarlanır. USG'dan, fetal asit ve ödemi değerlendirmede faydalanılır. IU transfüzyon, fetüsü ölümden korumak için yapılır. Transfüze edilecek kanın miktarı, (Gestasyonel hafta-20)*10 ml formülüne göre hesaplanır (2); İşlem sırasında FHR yakın monitörize edilir, taşikardi gelişirse işlem durdurulur. Transfüzyonlar, fetüs gerekli matüriteye ulaşınca kadar sürdürülür. Liley'in eğrisinin tanımlanışından yaklaşık 20 yıl sonra intraperitoneal yolla transfüzyon tanımlanmıştır (6). Real-time USG'nin gelişmesinin ardından intravasküler fetal transfüzyon tercih edilmeye başlanmış, bu şekilde gebeliklerin devam süresi 32. haftadan 38. haftaya uzatılabilmiştir. İntravasküler transfüzyon, plasental insersiyon yerinin yakınından umbilikal korda girmek suretiyle yapılır; ancak Avrupa'da bazı merkezlerde umbilikal venin intrahepatik bölümünden de yapılmaktadır. İntrauterin transfüzyon için tercih edilen kan genellikle 0-grubu, RhD(-), CMV(-) donördür. Paket eritrositler, aşırı volüm yükünden kaçınmak için Htc %75-85 olacak şekilde hazırlanır. Greft versus host reaksiyonundan kaçınmak için ışınlanır ve lökosit filtresinden geçirilirler. Bazı merkezlerde sensitizasyon olasılığını azaltmak için maternal kan verilmesi tercih edilmektedir (7). Bu şekilde maternal kanda retikülosit ortaya çıkacağı için eritrosit ömrü de uzar ve tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı azalır. İşlem öncesinde vekuronyum gibi bir paralizan edici ajan kullanılabilir. Hedeflenen Htc %40-50'dir, iki transfüzyon arası sürede günde yaklaşık %1'lik bir düşüş gerçekleşir. Transfüzyonlar, hematokritteki düşüş ve fetüsün durumuna göre orta-

lama 3-4 haftada bir tekrarlanır. Hidrops hali, 1 veya 2 intravasküler transfüzyon sonrasında geriler. Plasentomegali, en geç gerileyen hidropik durumdur. Rh alloimmunizasyonu durumunda perinatal yaşam oranı ortalama %84 civarında bildirilmektedir (8). Oranlar nonhidropik fetüsler için %92 civarında iken hidrops söz konusu ise %70'lere iner. Uzun dönemde hemolitik hastalığı olan fetüslerde serebral palsi ve gelişme geriliği oran-

ları daha sık olmakla birlikte, bu komplikasyonlara rastlanma olasılığı hidropstan bağımsızdır (9,10). Bilirubin artmış düzeylerine bağlı olarak 8. sinirde birikmesi sonucu sensorinöral işitme kaybı ortaya çıkabilir (10).

Yenidoğanın ciddi hemolitik hastalığının tedavisi için geleceğe yönelik çalışmalar, intrauterin transfüzyona gerek kalmayacak şekilde maternal immun sistemin selektif modülasyonuna yöneliktir (1).

KAYNAKLAR

- 1- Kenneth J, Moise Jr. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11.
- 2- De Cherney AH, Nathan L. *Current Obstetric&Gynecologic Diagnosis&Treatment*. Ninth edition International Edition 2003:295-299
- 3- Bowman J, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang* 1986;51:117-21.
- 4- Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
- 5- Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: A proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1370-6.
- 6- Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963;2:1107-9.
- 7- Gonsoulin WJ, Moise KJ, Milam JD, Sala JD, Weber Wv, Carpenter RJ. Serial maternal blood donations for intrauterine transfusion. *Obstet Gynecol* 1990;75:158-62.
- 8- Schumacher B, Moise KJ. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:137-50.
- 9- Moise KJ, Whitecar PW. Antenatal therapy for haemolytic disease of the fetus and newborn. In: Hadley A, Soothill P, eds. *Alloimmune disorders in pregnancy. Anemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2002:141-63.
- 10- Hudon L, Moise KJ, Hegemier SE, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:858-63.