

Rh (+) ANNELERDEN DOĞAN Rh (-) YENİDOĞANLARDA VE ERİŞKİNLERDE Rh DUYARLAŞMASININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Ümran ÇALIŞKAN, Dr. İbrahim ERKUL, Dr. Dursun ODABAŞ, Dr. Hasan KOÇ, Dr. Fatih TOKSÖZ
S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, Rh(+) anneden doğmuş Rh(-) yeni doğanlarda ve erişkinlerde Rh duyarlaşmasının olup olmadığı araştırılmış ve %8 bulunmuştur. Bu yenidoğanlardan kız olanlara anti-D yapılmasının gerekli olup olmadığı tartışılmaktadır. Yapıldığı takdirde, bu anti-D nin Rh uyumsuzluğunun sebeplerinden birini ortadan kaldıracağı tahmin edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rh uyumsuzluğu, maternofetal transfüzyon, anti-D

SUMMARY

Rh Sensitization in Rh (-) Newborns and Adults who were Born to Rh (+) Mothers.

In this study, it was investigated whether Rh sensitization occurred in Rh(-) newborns and adults from Rh(+) mothers. Rh sensitization was found to be 8% of the cases. It has been discussed whether it was necessary to administer anti-D to these newborn girls. It was estimated that if anti-D administered one of the causes of the Rh hemolytic disease might be abolished.

Key Words: Rh incompatibility, maternofetal transfusion, anti-D.

GİRİŞ

1940 yılında Landsteiner ve Wiener'in Rh faktörünü bulmaları yenidoğanın hemolitik hastalığının patofizyolojisinin de ortaya çıkmasına büyük katkılar sağladı (1). Çünkü daha sonra yapılan araştırmalarda gebelik süresince ve doğum travayı sırasında eritrosit, trombosit ve lökosit gibi çeşitli fetal hücrelerin anne dolaşımına geçtiği gösterildi (2). Eritrositlerin anne dolaşımına geçmelerinin taşıdıkları Rh faktörü sebebiyle de Rh duyarlaşmasına sebep olduğu belirlendi (3). Rh duyarlaşmasının Rh(-) annenin Rh(+) bir fetusa hamile kalması sonucu anneye geçen Rh(+) eritrositlerdeki Rh antijenine karşı antikor yapılmasıyla ortaya çıktığı anlaşıldı (4). Daha sonraki gebeliklerde de anne dolaşımında bulunan anti-D antikorlarının fetusa geçmeleri ve Rh(+) fetustaki Rh antijeni ile birleşmesi sonucu immun komplekslerle yüklü fetal eritrositlerin retikuloendotelial sistemde normal eritrositlere göre çok yüksek oranda yakalanmaları ve hemolize olmaları sonucu yenidoğanın hemolitik hastalığının ortaya çıktığı anlaşıldı (3).

Oysa ki gebelik süresince ve doğum eylemi sırasında fetustan ve bebekten anneye kan-hücre geçebildiği gibi aksi de olabilmektedir (2). Yani an-

nenin hücreleri de plasenta yolu ile ve doğum travayı sırasında fetusa ve bebeğe geçebilmektedir (2). O halde yenidoğanın hemolitik hastalığının patogenezi ters bir şekilde bu kez bebekte olabilmelidir. Diğer bir deyişle kendisine Rh(+) eritrositler geçen Rh(-) bir bebek Rh antijenine karşı duyarlaşmalıdır. Konuya açıklık getirmek için şöyle de söylenebilir: Rh (+) bir anneden doğan Rh(-) bir kız çocuğu, daha doğumunda Rh antijenine karşı duyarlı hale gelecektir. Daha sonra aynı kız çocuğunun erişkin hale gelip Rh(+) bir bebeğe hamile kalması halinde de kendisinde Rh duyarlaşması olduğu için transplasental fetusa geçecek antikorlar daha ilk bebekte yenidoğanın hemolitik hastalığına yol açabilecektir. Bu durum teorik olarak mümkündür ve dolayısıyla araştırılması gereken ilgi çekici bir olay gibi görünmektedir.

Rh(-) annelerin Rh(+) çocuk doğurmaları halinde ortaya çıkacak immunizasyon anneye anti-D tatbik edilerek büyük ölçüde önlenmektedir. Bu, yıllardır bilinen ve uygulanan bir durumdur (5). Bebeğin Rh(-) ve annenin de Rh(+) olduğu durumda ise ortaya çıkabilecek sensitizasyonun önlenmesi gerekli değil midir? Çalışmamızın amacı bu konuya açıklık kazandırabilmek, Rh(+) annelerden doğan Rh (-) bebeklerde Rh duyarlaşmasının olup olmadığını

göstermek ve varsa bu duyarlaşmanın derecesini tayin etmek ve gerekiyorsa önlenmesi için bebeklere anti-D yapılmasının gerekli olup olmadığını ortaya koymaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Mayıs-1988 ile Mayıs-1989 tarihleri arasında S.S.Y.B. Konya Doğumevi ve S.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniklerine gelen ve doğum yapan Rh(+) kadınlar ve Rh(-) bebekleri üzerinde ailelerin rızaları alınmak şartı ile yapılmıştır.

Çalışmamızın yenidoğan bebek dönemini kapsayan kısmı 33 bebek üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bebeklerin venöz kan örnekleri doğumdan sonraki ilk 24 saatte, 1., 3. ve 6. aylarda alınmıştır. Bu kanlardan ayrılan serum örnekleri çalışma anına kadar -21°C de derin dondurucuda saklanmıştır. Doğum sırasında alınan kan örneklerinden tüp yöntemi ile kan grupları tayin edilmiştir (1).

Yenidoğan bebeklerdeki maternal eritrositleri belirlemede ise Jones ve Silver (6) tarafından tanımlanan mikst aglütinasyon yöntemi kullanıldı. 33 bebekle başladığımız araştırmada ailelerin bebekleri kontrole getirmemeleri sonucu vaka sayısı birinci ayda 27'ye, üçüncü ve altıncı aylarda ise 25'e düştü. Bu bebeklerde Rh sensitizasyonunun bulgusu olarak anti-D'nin olup olmadığı indirekt coombs, saline ve ficin enzim yöntemleri ile araştırıldı (1).

Çalışmamızın erişkinleri kapsayan kısmı ise S.Ü. Tıp Fakültesi ile S.S.Y.B. Kız Sağlık Koleji öğrencileri arasında Rh(+) anneden doğup Rh (-) kan grubuna sahip olanlar arasında gerçekleştirilmiştir. Ek olarak bu gruba, kliniklerimize herhangi bir nedenle gelip kan grupları açısından aynı durumu gösteren büyük çocuklar da dahil edilmiştir. Vakalarımızın yaş ortalamaları 9 ilâ 36 yıl arasında değişmekte idi. 5 vakada anneleri ile ABO uyumsuzluğu vardı. Diğerlerinde ise ABO kan grupları birbirlerine uygunluk gösteriyordu. 26 kişilik bu grubda kişilere daha önce kan transfüzyonu yapılmamış olmasına, kadın ve kızların ise daha önce düşük, küretaj ve doğum yapmamış olmalarına dikkat edildi. Bu grubun kan grupları tüp yöntemi ile S.Ü. Tıp Fakültesi Kan Merkezi'nde çalışıldı. Bu erişkin grubun annelerinin kan grupları da anamnez ile kesin belirli olanların dışındakilerde aynı yöntemle çalışıldı. Bu grubda da Rh sensitizasyonunun bulgusu olarak anti-D antikorlarının bulunup bulunmadığı yenidoğanlarda olduğu gibi indirekt coombs, saline

ve ficin enzim yöntemleri ile araştırıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 33 bebeğin annesinde postpartum çalışılan direkt coombs negatifti. Materno-fetal transfüzyon, araştırılan 33 bebekten 4'ünde gösterildi (%12,1). Bunlardan birinde 1/10.000, 3'ünde ise 1/100.000 oranında bebek dolaşımında anne eritrositleri tesbit edildi.

Çalışmamızın yenidoğan grubunu teşkil eden 33 bebekten hiçbirinde ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinden Rh sensitizasyonunu gösterecek bir bulgu tesbit edilmedi. Coombs testi, saline ve ficin enzimi yöntemleri tüm bebeklerde negatif kaldı.

Birinci ay kontrolüne katılan 25 bebekten hiçbirinde her üç yöntemle de anti-D gösterilemedi.

Altıncı ay kontrolüne katılan 25 vakadan birinde ficin enzim yöntemi ile anti-D antikorlarının varlığı gösterildi. Bu bebek de 24 yaşındaki primipar anneden normal yolla doğan sürmatür ve düşük doğum ağırlıklı bir bebektir. Doğum sonrası yapılan incelemelerde bebekte 1/100.000 oranında maternal Rh (+) eritrositlerin bulunduğu tesbit edilmiştir. Bebek ile anne arasında ABO uygunluğu mevcuttu ve daha önce yapılan 1. ve 3. ay kontrollerinde antikor varlığı gösterilememiştir.

Birinci ayda saline yöntemi ile anti-D antikorlarının tespit edildiği bebekte ise daha sonraki kontrollerde anti-D antikorlarının sebat ettiği gösterilemedi. Yani daha sonraki kontrollerde tüm testler negatif kaldı.

Sonuç olarak çalışmayı tamamlayan 25 bebekten ikisinde anti-D antikorlarının varlığı tespit edildi. Bu vakalardan birinde daha sonra mevcut antikorlar kayboldu ya da tesbit edilemeyecek bir düzeye indi. Bununla beraber ortalama Rh sensitizasyonu %8 olarak bulunmuş oldu.

Çalışmamızın erişkin grubunu kapsayan kısımda ise Rh(+) anneden doğan 26 Rh(-) erişkin vardı. Tüm vakalarda anti-D antikorları her üç yöntemle de arandı. Ancak hiçbirinde varlığı gösterilemedi.

TARTIŞMA

Rh hemolitik hastalığı yıllardan beri hekimlerin ilgisini çeken, gerek hastalığın tedavisi ve gerekse korunmasında oldukça başarılı sonuçlar elde edilen bir antitedir. Hastalığın tedavisinde intrauterin transfüzyon, fototerapi ve kan değişimi gibi metot-

larla mortalite ve morbiditede belirgin azalma sağlanmıştır. Tedavideki bu gelişmeler yanında gebeliğin 28 ilâ 34. haftalarında, düşüklerden sonra ve doğum sonrası annelere uygulanan Anti-D enjeksiyonları ile de profilaksiste önemli başarılar elde edilmiştir (7).

Rh(+) annelerden doğan Rh(-) yenidoğanlarda anti-D araştırılmasında indirekt coombs, saline ve ficin enzim yöntemleri ile oluşabilecek İgM ve İgG tipi antikorların belirlenmesi esas alınmıştır. Bilindiği gibi indirekt coombs ve ficin enzim yöntemleri ile İgG, saline ve ficin enzim yöntemleri ile de İgM tipi antikorların varlığı gösterilebilir (1).

Postpartum yenidoğanlardan alınan kanlarda yapılan analizlerde 33 vakadan hiçbirinde her üç yöntemle anti-D antikorlarının varlığı gösterilemedi. Bowen ve Renfield (8), ile Carapella - de Luca ve arkadaşlarının (9) araştırmaları Rh(+) anneden doğan Rh(-) yenidoğanlarda doğum sonrası anti-D antikorlarının bulunmadığını göstermektedir. Bizim bulgularımız her iki araştırma grubunun sonuçları ile de uyumludur.

Bu vakalardan birinci ay sonunda kontrole gelen 27'sinden sadece birinde saline yöntemi ile (anti-D varlığı olarak) zayıf bir aglütinasyon olduğunun gösterilmesi, bu vakamızda hastamızın materno-fetal transfüzyon sonucu sensitize olup İgM geliştirmeye başladığı şeklinde yorumlandı. Çünkü bu vakamızda doğum sonrası 1/10.000 oranında maternal eritrositlerin varlığı tespit edilmişti. Bebek ile ane arasında ABO uygunluğu mevcuttu. Aynı vakada ficin enzim ve indirekt anti-globulin ile anti-D antikorlarının araştırılması negatif sonuç vermiştir.

Üçüncü ay kontrolünde 25 vaka çalışmamıza katıldı. Birinci ayda sensitizasyonun gelişmekte olduğu şeklinde yorumlanan vakamızda da olmak üzere tüm grupta ne İgM ne de İgG tespit edemedik. anti-D'nin varlığının birinci ayda gösterilip ve fakat 3'ncü ayda kaybolmasını, Rh sensitizasyonu ile gelişen antikorların zamanla ölçülemeyecek düzeye indikleri şeklinde açıkladık. Bu tip vakalarda sensitizasyonun varlığı ancak şahsın antijenle tekrar karşılaşması halinde sekonder cevap vermesi ile anlaşılacaktır. Bu sebeple bu vakanın Rh sensitizasyonu yönünden ileriki tarihlerde yeniden kontrolünün yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Bu yönde aileye önerilerde bulunulmuştur.

Altıncı ay kontrollerinde daha önceki kontrollerde anti-D negatif bulunan bebekte anti-D antikorlarının

geliştiğinin gösterilmesi ilgi çekici oldu. 3 aylık kontrolede henüz gelişmemiş bulunan antikorların bu yaştan sonra ortaya çıkması acaip karşılanırsa da; literatürde antijenin ilk enjeksiyonundan aylarca sonra dahi ancak titre edilebilir antikorların gösterildiği şeklinde yayınlar bulunmaktadır (4). Bunun nedeni literatürde açıklanmamakla birlikte bebeğin antijenik uyarıya cevabının yavaş ve zayıf olması olabilir.

Birinci ay kontrolünde bir vaka, 6. ay kontrollerinde de diğer bir vakada olmak üzere toplam 2 vakada anti-D antikorlarının geliştiğinin gösterilmesi ile çalışmamızda Rh(+) anneden doğan Rh(-) bebeklerde anti-D antikorlarının gelişme insidansı %8 olarak tespit edildi. Bu oran Hindemann (10) tarafından %5.6, Bowen ve Renfield (8) tarafından %11.1 olarak tesbit edilmiştir ve sonuçlarımızla yakınlık göstermektedir. Carepella-De Luca ve arkadaşlarının (9) araştırmasında ise %22.2 gibi yüksek bir değer bulunmuştur. Baar-Billingham'ın (2) bulgusu %2.5, Jennings'inki (11) ise yaklaşık olarak %2, Scott ve arkadaşlarının (12) araştırması da benzer sonuca varmıştır.

Rh(+) anneden doğan Rh(-) yenidoğanlarda sensitizasyonun gelişmesini önlemek için anti-Rh gammaglobulin uygulaması hususunda literatürde çelişkiler mevcuttur. Hindeman (10) ve Beer-Billingham (2) bu vakalarda anti-Rh gammaglobulin profilaksinin gerekebileceğini bildirirken, Jennings (11) bu bebeklerde rutin anti-Rh gammaglobulin profilaksisinin endike olmadığını savunmaktadır.

Rh(+) anneden doğan Rh(-) erişkinlerde yapılan anti-D antikorlarının araştırılmasında, hikayesinde kan transfüzyonu, kızlarda ise doğum ve düşük bulunmayan 26 vakada ficin, saline, indirekt coombs yöntemleri ile yapılan çalışmada hiçbirinde anti-D antikorları tespit edilemedi. Gerçi bu antikorların zamanla azalarak ölçülemeyecek düzeye indiği ve şahsın aynı antijenle tekrar karşılaşması durumunda daha kısa sürede ve daha yüksek miktarda antikor oluşumu ile karakterize sekonder cevaba neden oldukları da bilinmektedir (13). Nitekim Rh(-) anneden doğan Rh(+) bebeğin, Rh(+) büyükaenneye sahip olması durumunda Rh hemolitik hastalık insidansının arttığına dair literatürde çalışmalar mevcuttur (14,15).

Kabaca bir hesapla toplumun %15'i Rh(-) ve bunların yaklaşık %40'ı Rh(+) bir anneden doğduğu kabul edilirse, sadece kız çocuklarının konu ile ilgisi düşünüldüğünde tüm yeni doğanların %3'ünde Anti-Rh gammaglobulin uygulanması sözkonusudur.

Gerçi bu olgularda materno-fetal transfüzyon miktarı dikkate alındığında anti-Rh gammaglobulin ihtiyacının çok az olması gerektiği söylenebilir. Rh(+) anneden doğan Rh(-) kız çocuklarına anti-Rh gammaglobulin uygulanması durumunda Rh hemolitik hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörlerden biri daha elimine edilmiş olacaktır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızın başında tespit ettiğimiz amaca yönelik olarak Rh(+) annelerden

doğan Rh(-) yenidoğanlarda doğumdan sonra Rh sensitizasyonunun geliştiği, bunun gelişme ihtimalinin %8 civarında bulunduğu ve dolayısıyla oldukça yüksek oranda Rh duyarlaşmasının ortaya çıktığı söylenebilir. Literatürde çelişkiler olmakla birlikte Rh(+) annelerden doğan (Rh-) yenidoğanlara da bu Rh duyarlaşmasını önlemek için anti-D uygulaması önerilebilir. Hiç şüphesiz bu uygulama eğer yapılacaksa, sadece kız çocuklarına yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Boorman KE, Dodd BE, Lincoln PJ. Blood group serology. Edinburg: Churchill Livingstone, 1977: 53-73.
2. Beer AF, Billingham RE. Immunologic coexistence in the Maternofetal relationship. In: Gluck L, ed. Modern perinatal medicine. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974; 83-97.
3. Levine P, Katzin EM. Isoimmunization in pregnancy, its possible, bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. JAMA 1941; 116: 825.
4. Zipursky A. Isoimmun hemolytic disease. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 44-73.
5. Zipursky A. The universal prevention of Rh immunization. Clin Obstet Gynecol 1971; 15: 869.
6. Jones AR, Silver S. The detection of minor erythrocyte population by mixed agglutinates. Blood 1958; 13: 763.
7. Bowman JM, Pollock J. Rh immunization in Manitoba: Progress in prevention and management. Can Med Assoc J 1983; 129: 343-345.
8. Bowen FW, Renfield M. The detection of anti-d in Rho(D) negative infants born of Rho (D) positive mothers. Pediat Res 1976; 10: 213-215.
9. Carapella-de Luca E, Casadei AM, Pacone R, Tardi C, Pacioni C. Maternofetal transfusion during delivery and sensitization of the newborn against Rhesus D-antigen. Vox Sang. 1978; 34: 241-243.
10. Hindemann P. Maternofetal transfusion during delivery and Rh-sensitization of the newborn. Lancet 1973; 1: 46.
11. Jennings ER, Clauss B. Materno-fetal hemorrhage: Its incidence and sensitizing effects. Am J Obstet Gynec 1978; 131: 725-727.
12. Scott JR. Pathogenesis of Rh immunization in primigravida. Obstet Gynec 1977; 49: 9.
13. Szentivanyi A, Szentivanyi J. Cellular and molecular foundations of immunity, immunologic inflammation and hypersensitivity. In: Sodeman TM, Sodeman WA, eds. Sodeman's pathologic physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1985; 113-117.
14. Taylor JF. Sensitization of Rh-negative daughters by their Rh positive mothers. New Engl J Med 1967; 276: 547-551.