

## FÖTAL ERİTROBLASTOZİSİN TEŞHİS VE TEDAVİSİ (\*)

### DIAGNOSIS AND THE TREATMENT OF ERITROBLASTOSIS FETALIS

Dr. Asuman EĞRİBOZLU — Dr. Özer PALA

Tıbbın son gelişmeleri ve elde edilen yeni imkânlar bir çok hadiselerle daha tatminkâr müdahale yolları sağlamıştır.

Son senelerde, bir hasta olarak, fetüsün tedavisi ile canlı normal bir doğum sağlanması imkânlarımız arasına girmiştir.

Bu yazımızın gayesi eritroblastozisli fetüsün teşhisi ile doğumdan önce (intraüterin) tedavisindeki esasları kısaca gözden geçirmektir.

Rh uyumsuzluğu sebebiyle eritroblastozisli fetüslerin % 15 ile % 30 u gebeliğin 17-40. haftalarında, bunların yarısı 30. haftadan evvel olmak üzere kaydedilmektedirler (1, 4, 10, 20). Her ne

kadar bugün çok geniş araştırma imkânlarının ve tatbikatların son derece hayret verici olmasına rağmen fötal eritroblastoziste yaşama şansı tam değildir. Ayrıca bu çocukların intraüterin devrede herhangi bir anomaliye musab olmaları ve 0-10 arasında agpar skoru içinde bulunmaları gibi tehlikelere de maruz kalabilecekleri göz önüne alınmalıdır (31).

#### FÖTAL ERİTROBLASTOZİS TEŞHİSİ:

1 — Klinik müşahedeler ve maternal semptomlar: Uterus hacmi ve gelişmesi miadında doğumun önemli işaretleri olmasına rağmen fetüsün ağır eritroblastozisi uterus hacmi ve geliş-

(\*) Haseki Çocuk Kliniği çalışmalarından.  
XX. Milli Türk Tıp Kongresinde tebliğ edilmiştir.

mesi ile alakalı olmayabilir. Fetüsün kalp sesleri ve bariz hareketleri gross bir hydropsun amnioforetik tetkikinden evvel müşahede edilebilir (6).

Ön plasenta hipertrofisi fetüs hareketlerinin yalnız uterus da değil karın duvarında da hissedilmesine yol açabildiğinden lüzumsuz bir müdahaleyi geciktirebilir.

Ağır gebelik toksemileri çocuğun durumunun iyi olmadığını gösterir. Bütün gebelik düzensizliklerinde klinik belirti ve işaretlerin sabit olmaması yarılmalara yol açtığı gibi bunlara güvenilmesi muvaffakiyetle yapılabilecek tedavide gecikmeye sebep olabilir.

**2 — Anneye tatbik edilen biolojik testler:** Anne, fetüse bir itrah vasıtası olarak yardım eder. Eskiden eritroblastik gebeliklerde annedeki sarılık üzerinde durulmuştur. Sonradan yapılan araştırmalarda müteaddit isoimmünize gebeliklerde annede sarılık görülmemesine rağmen, bir kısım müellifler (22) anne bilirubininde hafif bir artma tesbit etmişlerdir.

Ağır hemolitik vak'alarda hiperplasentozise bağlı olarak annenin serum ve idrarında chorionic gonodotropin seviyelerinde bir artma görülmüştür (21, 24). İzimmünize gebelerin vaginal smear'lerinde östrojen yetmezliği belirtileri tesbit edilmiş olmasına rağmen vaginal sitoloji ile östrojen metabolizması arasındaki münasebet tamamiyle aydınlatılmamıştır. Eritroblastoziste amnios mayii ve fetüs serumunda erythropoetn'in artması (10, 11, 12, 16) ve

fötal anemi zuhurunda annede retikülositoz müşahede edilmesi çok alaka çekici fizyolojik hadiselerdir.

**3 — Eritroblastozisli fötüsün radyolojik tetkiki:** Bu durumda fetüsün radyolojik tetkiki ile daha evvel bizi ikaz edecek belirtiler elde etmek güçtür.

Halo belirtisi efsanesi de değerini kaybetmiştir (6, 5). Fetüsün gövde ve başının defleksiyonu, ekstremitelerin gövdeden uzaklaşması, aşağı göğüs kafesinin parlaması, kostalardan 1 cm. mesafede skapular displasman ve zayıflık, sübkütanöz yağ hattının obliterasyonu gibi bilinen belirtiler hemolitik hastalığın terminal fazı olan hydrops fötalisin husulünü ve artık çok geç kalınmış olduğunu gösterir.

Abdominal ve torasik tümörler veya mayi birikmesinden de husule gelebilen «Buda» belirtisi patognomonik bir bulgu değildir.

Bu durumda en emin ve erken radyolojik teşhis amniografi ile mümkündür. Suda eriyen diatrizoic asit tuzları vasıtası ile plasenta çapları sübkütanöz anomaliler ve abdominal konturlar tatminkâr bir şekilde tesbit edilebilmektedir.

Sübkütanöz doku kalınlaşmalarının seri halinde tayini ve anormal durumların araştırılması için, fötal deri üzerinde devamlı bir parlak satıh husule getiren iodize yağın tesbiti çok kıymetlidir.

Halen intraüterin eritroblastozis teşhisinde radiolojik bulgular tatminkâr olmaktan uzaktır.

4 — **Amnios mayii'nin tetkiki:** 1956 da ilk defa Bevis tarafından amniosentez yapılarak elde edilen mayide spektrofotometrik araştırmalar ile önemli bulgular elde edilmiştir (18). Spektrofotometre ile amnios mayiindeki muhtelif pigmentlerin optik dansite seviyelerinin ölçülmesi ve tayininde Liley metodu çok basit ve harcıalemdir (19, 8).

Bu metod ile intraüterin E. F. ve fötüsün durumu büyük bir ihtimalle (% 95) önceden tesbit edilebilir.

Ölü doğum ve eritroblaszisten yeni doğan ölüm nisbeti bu metodla önceden konulan teşhis ve alınan tedbirle %30 dan %10 ve daha aşağıya düşmüştür (14, 20, 30) .

Amniosentez tekniği basittir ve tehlikesizdir. Elde edilen mayiın tetkiki iyi bir spektrofotometresi olan her yerde kolayca yapılabilir.

Amnios mayii ışığa maruz kalmadığı takdirde içindeki pigmentler stabl olduğundan dondurulmuş vaziyette diğer laboratuarlara gönderilebilir.

Amniosentez Coombs antikor titrasyonu 1/16 veya daha yüksek olan Rh (—) kadınlara endikedir. Ponksiyon ilk olarak 28. haftada yapılmalıdır. Tayin edilmiş gebelik yaşının 36. haftasına kadar iki haftada bir tekrarlanmalıdır.

### AMNİOS MAYIİNDE ARAŞTIRILACAK FAKTÖRLER

a) **Kan grubu faktörleri:** Amnios mayiindeki ABO grubu tayini güç değil-

dir. Rh tayini yapan araştırmacıların bulguları (17, 29) diğerleri tarafından teyit edilmemiştir (6, 3, 25).

b) **Pigmentler:** Amnios mayiinde bir hayli pigment vardır. Hernekadar amnios mayii berrak yeşil olup biliverdin ihtiva ederse de ekseriya çok az miktarda porfirinler ve bilirubinoid pigmentler vardır.

Mekonyumun görülmesi ikinci veya üçüncü trimestrin başlarında nadir olup miadında doğumda ziyadesiyle sıktır.

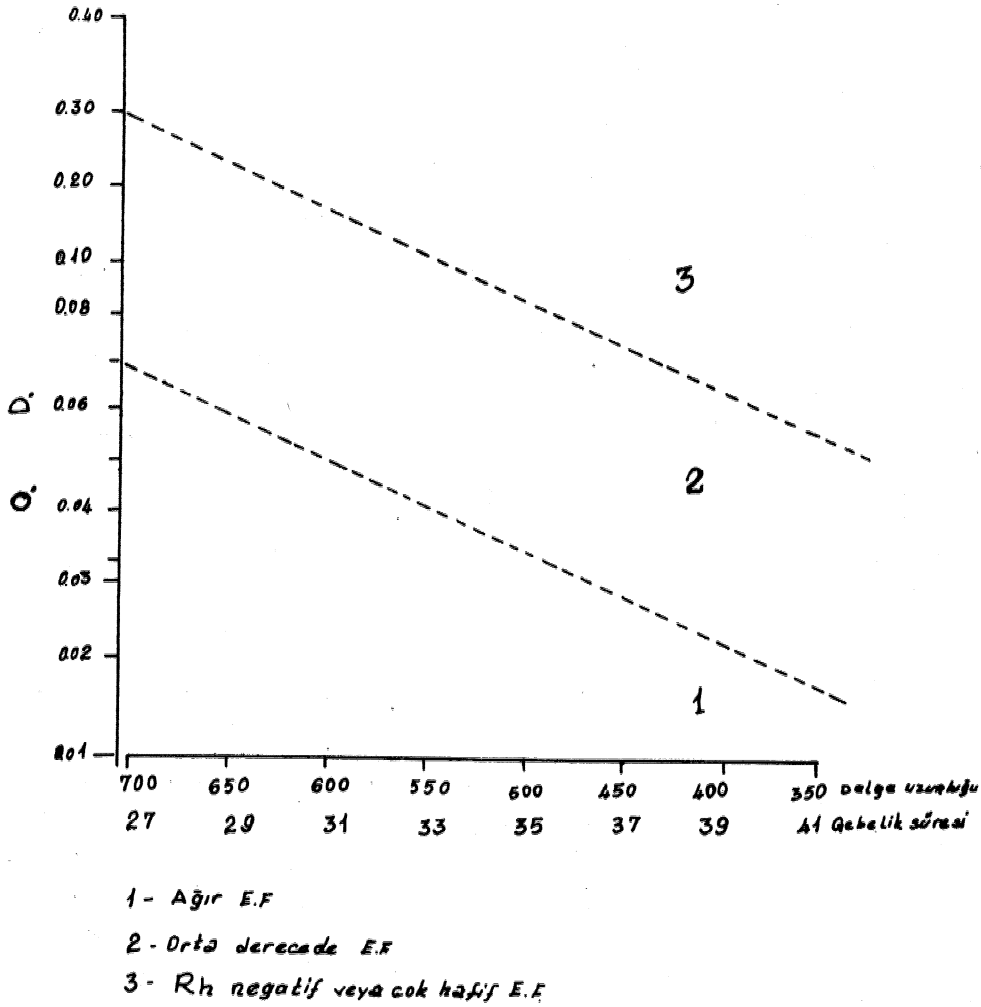
Daha çok oksihemoglobin, hematin, methemalbumin gibi eritrosit harabiyetiyle husule gelen pigmentler görülür. Bu pigmentlerin normal gebelerde çok az bulunmasına karşılık, bunlara hemolitik hastalıkta antepartum hemoraji veya güç yapılmış bir amniosentezden sonra daha sık rastlanır.

Amnios mayiindeki pigmentlerin  $\Delta$  OD de husule getirdiği değişikliklere göre pigment zirvesine bağlı üç zone tefrik edilebilir (Şekil: 1).

1)  $\Delta$  OD (Optik dansite) 450 mmc. de zirve 0,2 nin altında ise fötüs ağır bir şekilde afetzede değildir. 36. hafta sonunda bazen erken endüksiyon endikedir.

2)  $\Delta$  OD 28-34. haftalar arasında 450 mmc. de 0.2 den fazla ise fötüs afetzededir ve fötal transfüzyon endikedir.

3)  $\Delta$  OD, 450 mmc. de 0.3 den fazla ise fötüs hidropsa gitmektedir bu gibi ahvalde ölüm %90 olduğuna göre int-



Şekil: 1

raperitoneal fötal transfüzyon lüzumsuzdur.

c) **Non-hemin demir:** Amnios mayiindeki non hemin demir muhtevası logaritması ve gibek hemoglobini arasında bir korelasyon müşahede edilmiştir (25).

d) **Eritropoetin:** Amnios mayiinde eritropoetin mevcudiyeti ve ağır anemik fötüslerde yükselmesi ilk defa Halvarsen ve Finne tarafından gösterilmiştir (12). Mekonyum amnios mayiindeki eritropoetini tahrip edebilir ve anemi-

den başka sebepler meselâ preeklampsi, postmatürite ve diabet eritropoetin seviyelerini yükseltebilirler. Son araştırmalar (2) eritropoetin tayin ve pigment tesbitinin fötal anemide antenatal teşhisteki önemini ortaya koymuştur.

Eğer daha kolay ve daha süratli bir metod bulunacak olursa eritropoetin tayinleri hemolitik hastalığın teşhisinde önemli bir yer alırlar.

e) **Antikor titrasyonu:** Amnios mayiinde enkomplet antikorlar tesbit edil-

miştir (9, 23, 27, 28). Son senelerde yapılan çalışmalarda fetal anemi ile antikor titrasyonu arasında bir korelasyon müşahede edilmiştir.

f) **Protein:** Amnios mayiindeki protein konsantrasyonunun normalde üçüncü trimestride düştüğünü lakin hemolitik hastalıkta bilirubin seviyeleri ile alakalı olarak yüksek seviyelere çıktığı ve ağır anemilerde daha da artabileceği müşahede edilmiştir (26, 28).

### BİLİRUBİN VE AMNİOS MAYİİ

Amnios mayiinde diazo metodu ile tesbit edilebilen bilirubin % 0.16-0.4 mgr. olup fetal menşelidir. Bu miktarın artması fetus eritrositlerinin hemolizi ve bu bakımdan fetal anemi derecesi ile alakalıdır. Bunlara rağmen amnios mayiinde bilirubini artıran yol tam manasıyla bilinmemektedir.

Amnios mayiinde bilirubin yanında suda eriyebilen diazo negatif bilirubinoit hücreler vardır. Normal maksimum pigment muhtevası 18-24 haftalar arasında görülmektedir.

Bu arada fetal hepatit ve bazı anomaliler (barsak anomalileri, anensefaliler) de pigment artışı tesbit edilebilir.

Amnios mayii tetkikinde hataya yol açan durumlar:

Yanlış yerden alınan mayi: Anne veya fetus idrarı, Fetal asit, amniotik kistler, fetal meningosel.

Bulaşma: Fetal kan, fetal mekonium.

Fetal hastalıklar: Anomaliler - anensefali, barsak atrezisi, trakeo-özofagal fistül, hepatit, asfiksi.

Teknik: Mayinin ışığa maruz kalması, donması, bilinmiyen sebepler.

### İNTRAÜTERİN ERİTROBLASTOZİSİN TEDAVİSİ

Intrauterin ağır eritroblastozisi hemolize bağlı olarak anemi, hipoksi ve bilirubin toksitesi neticesinde hydrops fetalis husule gelmektedir.

Rh uyuşmazlığı neticesinde meydana gelen hadiseleri intrauterin devrede önlemek ve erken safhada tedavi etmek suretiyle canlı doğumu sağlamak doğumcu, çocukcu, radyolojist ve hematolojistin başlıca vazifelerindedir.

### FÖTAL ERİTROBLASTOZİS TEDAVİSİNİN ESASLARI ŞÖYLECE SİRALANABİLİR:

1 — Anti-D gamma globülin kullanmakla hastalığı önlemek.

2 — İntrauterin transfüzyon

a) Kapalı (perkütan)

b) Açık (Hysterotomy)

1 — Anti-D gamma globülin kullanarak eritroblastozisten korunma: Rh negatif bir kadında Rh hassasiyeti, dolaşıma geçen Rh pozitif fetal hücrelerin husule getirdiği anti-D antikorlarını meydana getirmesidir. Yapılan araştırmalarda Rh negatif kadınların % 50 inde gebeliğin 4. trimestrinde dolaşımda Rh pozitif hücreler bulunduğu ve bu

hücrelerin gebelik boyunca anne dolaşımına girdiği anlaşılmıştır (12).

Rh antikör titresinin anne ile ABO uyumsuzluğu olan fütüste nadiren yükseldiği tesbit edilmiştir.

Plasentayı geçen fütal eritrositler annenin Anti-A veya Anti-B antikörleri ile aglutine edilirler ve Rh sübstan-sı antijen gibi tesir etmeden evvel dolaşımdan izale edilirler.

Bu bulgular ABO uygun kan verilen Rh negatif erkeklerde ABO uygun-suz kan verilenlerde görüldenden daha yüksek anti-D titresi tesbit edilmesi ile teyit edilmiştir.

Bir antijen ile birlikte fazla miktarda spesifik antikör enjeksiyonu immün bir cevap husulüne mani olacaktır. İmmünizasyonu önleyen pasif olarak tat-bik edilmiş antikörün tesiri bilinmediği gibi dolaşımdan antijenin süratle izalesinin tatminkâr bir izahı da yapılamamıştır.

1961 de Finn ve arkadaşları (13), Freda ve Gorman (15) özel hazırlanmış yüksek potansiyelli anti-D globülini vermek suretiyle gebelerdeki Rh husulüne mani olunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Rh (—) gönüllü erkeklerde yapılan çalışmalar bu tedavinin transfüzyon yapılmış Rh (+) eritrositleri süratle izale ettiğini göstermiştir.

Bu araştırmalara istinaden bir çok yerde gebelikten kısa bir zaman sonra anneye özel olarak hazırlanmış yüksek potansiyelli anti-D gamma globulin tat-bik edilmektedir. Halen tesirli profilak-

si için optimal doz tayin edilmemiştir (31).

5 cc British gamma globülin (170 cc lik) geniş transplental bir hemorajiyi temizliyebilir. Anne kanını değiştirmek, kortizon, bioflavinoidler, östrojenler, 17 hydroxyprogesteron, kobalt mazide kalmış tatbikatlardır.

#### **İntraüterin transfüzyon tekniği:**

1 — Kapalı (perkütanöz) transfüzyon: Liley tarafından tarif edilen metod modifie edilmiş olup, çok ufak ve mobil fütüslere tatbik edilebilir şekilde kullanılmaktadır.

Amnioforetik yol ile ön plasenta ve erken hydrops tesbiti yapılır. Tatbikat fütüsün durumu, sırtı dönük, bacakların karnına çekilmiş olması v.s. halinde 24 saat geciktirilir.

Bazı ahvalde Liggins in self retainin katateri büyük faydalar sağlar bu suretle 24 saatten fazla kateter tatbikinin husule getirdiği ağır peritonitler önlenmiş olur (31).

İntraüterin fütal transfüzyon ile müterafık muhtemel komplikasyonlar ve tehlikeler şu şekilde özetlenebilir (31, 32):

#### **FÖTAL:**

- İğnenin travmasıyla
- Hemotoraks
- Karaciğerin yırtılması
- Kalp tamponadı
- Dalak yırtılması
- Retreperitoneal kanama
- Sübkütan hematom

Plasental enfarktüs  
 Umbilikal damar harabiyeti  
 Barsak perforasyonu  
 Enfeksiyon  
 izah edilemeyen ölümler

Psikolojik problemler  
 Sarılık — ? hepatit  
 Uterus ruptürü (nadir) ?

#### NEONATAL:

Konjüge hiperbilirubinemi — ?  
 karaciğer harabiyeti  
 Exchange transfusion sayısının  
 artması  
 Batında distansiyon — ? Fıtık  
 Trombositopenia ?  
 Peritonit  
 Ağır anemi  
 Runt hastahğı

2 — Açık (hysterotomy) tatbikatı:  
 Bu metodda exchange için 3 ayrı yol  
 kullanılmıştır:

- a) Fötal arter (Fredo ve Adomson) ve vena safena
- b) Umbilical ven (Melbon ve Savaya)
- c) Chorionik periferik venlerin kateterizasyonu (Seelen)

Yukarıdaki tatbikatların mahzur ve faydaları henüz geniş kullanılma imkanları olmadığından «tatminkâr sayıda vak'a bulunmadığı için» tamamiyle ortaya konulamamıştır (31).

#### MATERNAL:

Travayın erken başlaması  
 Peritonit

#### ÖZET

İntraüterin eritroblastozis fötalis teşhisi ve tedavisinde literatür malûmat gözden geçirilmiş, amniyon mayiindeki pigmentlerin optik dansitede husule getirdiği değişmelerin teşhisteki önemi belirtilmiştir. Teda-

vide anti-D gamma globülin değeri üzerinde de durulmuştur. Ayrıca gerek teşhis ve gerekse tedavi esnasındaki müdahalelerin tehlikeleri özetlenmiştir.

#### SUMMARY:

The literature has been investigated in the diagnosis and the treatment of Intrauterin Eritroblastosis. The importance in the diagnosis that the liquid of amnion's pigments could make some changes in the optic density has been investigated.

We examined the value of the anti-D gamma globulin on the therapy and in addition the dangers during the diagnosis and the treatment interventions were summed up.



## REFERANS

- 1 — **Alvey, J. P.:** Obstetrical management of Rh incompatibility based on liquor amnii studies, *Am. J. obst. and gynaec.* 90:769, 1964.
- 2 — **Beecham, C. T.:** Amniotic fluid studies in Rh sensitised women, *Am. J. obst. and gynec.* 83:1053, 1962.
- 3 — **Bevis D. C. A.:** The antenatal prediction of hemolytic disease of the newborn, *Lancet* 1:395, 1952.
- 4 — **Bevis, D. C. A.:** Blood pigments in hemolytic disease of the newborn, *J. obst. a gynaec. Brit. Emp.* 63:68, 1956.
- 5 — **Bevis, D. C. A.:** Blood pigments in hemolytic disease of the newborn. *J. obst. and gynaec. Brit. Comm.* 63:68, 1958.
- 6 — **Bishop, P. A.:** Radiologic diagnosis of hydrops fetalis (Report of the fifty-third Ross Conference on Ped.) (Columbus, Ohio: Ross lab. 1966)
- 7 — **Boldero J. L. and Kemp, F. H.:** The diagnosis of hydrops fetalis, *Brit. J. Radiol.* 23, 219, 1950.
- 8 — **Bowman, J. M., and Pollac, J. M.:** Amniotic fluid spectrophotometry and early delivery in the management of E. F., *pediatrics*, 35:815, 1965
- 9 — **Crowley, J. D. and Hutchings, H. E.:** Rhesus antibodies in liquor amnii, *New Zealand M. S.* 63:210, 1964.
- 10 — **Finne, P. H.:** Erythropoietin levels in amniotic fluid, particularly in Rh immunised pregnancies, *Acta paediat.* 53:269, 1964.
- 11 — **Finne, P. H.:** Erythropoietin levels in cord blood as an indicator of intrauterine hypoxia, *Acta paediat, Scandinav.* 55:478, 1966.
- 12 — **Finne, P. H.:** Antenatal diagnosis of anemia in erythroblastosis: a comparison between spectrophotometry and erythropoietin determination in the amniotic fluid, *Acta Paediat. Scandinav* 55:609, 1966
- 13 — **Freda, V. J.:** The Rh problem in obstetrics and a new concepts of its management using amniocentesis and spectrophotometric Scanning of amniotic fluid. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 92:817, 1964.
- 14 — **Finne, R, and others:** Prevention of Rh hemolytic disease *Brit. M. J.* 2:109, 1961.
- 15 — **Freda, V. S. Gorman, J. G., and Pollack, W.:** Successful prevention of experimental Rh sensitisation in man with anti-Rh gamma globulin antibody preparation, *Transfusion*, 4:26, 1964.
- 16 — **Halvorien, S., and Finne, P. H.:** Transfer of erythropoietin to amniotic fluid in Rh immunised pregnant women, *Brit. M. J.* 1:1132, 1963.
- 17 — **Lawler, S. D.:** Self catheter for intrauterine fetal transfusion *Brit. M. J.* 1:1228, 1966.
- 18 — **Liley, A. W.:** Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by Rhesus sensitization *Am. J. Obst. and gynec.* 82:1359, 1961.
- 19 — **Idem:** Errors in the assesment of hemolytic disease from amniotic fluid, *Am. J. Obst. and gynec.*, 86:485, 1963.
- 20 — **Idem:** Amniocentesis and fetal transfusion in erythroblastosis fetalis. *Pediatrics*, 35:836, 1965.
- 21 — **Mc. Carthey, C. and Pennington, G. W.:** Maternal chorionic gonadotrophin concentrations an aid the antenatal



- prediction of hemolytic disease of the newborn infant *Am. J. Obst. and Gynec.* 89:1069, 1964.
- 22 — **Nevanlinna, H. R., and Eklund J.:** The prognostic value of maternal serum bilirubin in hemolytic disease of the newborn. *Acta haemat. suppl. fasc.* 10:210, 1959.
- 23 — **Race, R. R., and Sanger, R.:** Blood groups in man 4th. ed, 1962.
- 24 — **Scott, J. S.:** Pregnancy toxemia associated with hydrops foetalis, Hydatiform mole and hydramnios, *J. Obst. gynaec .Brit. Comm.* 65:689, 1958.
- 25 — **Walker, w.: and Bailey, B. m.:** failure to detect Rh substances in liquor amnii *J. Clin. Path.* 9:52, 1956.
- 26 — **Weedi, A. A.:** The genesis of physiologic hyperbilirubinemia. *Adv. in ped.*, 2:346, 1947.
- 27 — **Wild, A. E.:** Proteins of the liquor amnii, *Brit. M. S.* 1:802, 1960.
- 28 — **Wild, A. E.:** Association between protein and bilirubin in liquor amnii, *Clin. S. C.* 21:221, 1961.
- 29 — **Witebsky, E.:** Interralationship between Rh system and AB system, *Blood, special issue no:* 2:66, 1948.
- 30 — **Witebsky, E., And Mohn J. F.:** Investigation on occurrence of Rh substances in amniotic fluid, *J. Exper. Med.* 82:143, 1945.
- 31 — **AW. Liley.:** Diagnosis and treatment of EF. in the fetus, *Adv. in ped.* Vol. XV: 29, 1968.
- 32 — **Oski and Naiman:** Hematologic problems in the newborn, 136, 1967.