

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

**دراسة فعالية جرعة الغاما غلوبولين Anti-RHD في الوقاية من التمنيع الجنيني
الوالدي باستخدام (اختبار كلاي أور)**

**Studying Activity of Gama Globuline Anti RHD in Prevention of Feto
Maternal Immunization (Kleihauer test)**

**بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الطب المخبري
أعد في قسم الطب المخبري**

**برئاسة الأستاذة الدكتورة
رويدا أبو سمرة**

**بإشراف الأستاذة الدكتورة
تهاني العلي**

**إعداد الدكتورة
يسرى يوسف الفشتكي**

مخطط الدراسة النظرية

١- الداء الانحلالي لدى الجنين وحديثي الولادة:

١-١ التعريف.

١-٢ الآلية الإمبراضية.

١-٣ الوبائيات.

١-٤ الإمبراضية والوفيات.

١-٥ الأعراض السريرية والعلامات.

١-٦ التشخيص المخبري.

١-٧ المعالجة.

٢- أنماط عدم التوافق الجنيني الوالدي:

٢-١ عدم التوافق في نظام ABO.

٢-٢ عدم التوافق في نظام RH .

٢-٣ عدم التوافق في نظام kell.

٢-٤ عدم التوافق في نظام Kidd.

٢-٥ عدم التوافق في نظام Duffy.

٣- تقييم النزف الجنيني الوالدي:

٣-١ التعريف .

٣-٢ الحدوث.

٣-٣ الأسباب.

٣-٤ التقييم المخبري:

٣-٤-١ اختبار كلاي أور.

٣-٤-٢ الفلوسايتومتري.

٤- الوقاية من التمنيع بالمستضد D :

- ٤-١ الغلوبولين المناعي المضاد للمستضد D.
- ٤-٢ آلية عمل الغلوبولين.
- ٤-٣ مضادات استطباب إعطاء الـ Anti-D.
- ٤-٤ مخاطر إعطاء الـ Anti-D.
- ٤-٥ الوقاية باستخدام الغلوبولين المناعي Anti-D.
 - ٤-٥-١ الوقاية قبل الولادة.
 - ٤-٥-٢ الوقاية بعد الولادة.
- ٤-٦ وسائل ضبط الوقاية بالـ Anti-D
- ٤-٧ اعتبارات إضافية .

١- الداء الانحلالي لدى الجنين وحديثي الولادة :

Hemolytic Disease of Fetal and Newborn (HDFN)

١-١ التعريف :

الداء الانحلالي لدى الجنين والوليد حالة مرضية تحدث بآلية مناعية بسبب عدم التوافق الجنيني الوالدي في النظم الدموية الموجودة على سطح الكريات الحمراء تؤدي لحدوث فقر دم انحلالي مختلف الشدة لدى الجنين أو الوليد وارتفاع البيليروبين ، وفي الحالات الشديدة يؤدي لحدوث خبز جنيني مشيمي ووفيات الأجنة وحديثي الولادة (١).

١-٢ الآلية المرضية :

يحدث الداء الانحلالي لدى الجنين والوليد نتيجة لعدم التوافق الجنيني الوالدي، حيث يؤدي عبور كريات حمر الجنين إلى الدوران الوالدي لتشكيل أضداد لدى الأم ضد مستضد كريات حمر الجنين وهذه الأضداد تعبر المشيمة وتهاجم كريات حمر الجنين وتؤدي لتحطيمها وبالتالي حدوث الداء الانحلالي (٤). لحدوث الداء الانحلالي يجب توافر الشروط التالية :

١- وجود مستضد لدى كريات حمر الجنين و لا تحمله الأم .

٢- أن تشكل الأم أضداداً لهذا المستضد .

٣- الأضداد المتشكلة مناعية من نوع IgG قادرة على عبور المشيمة .

أهم المستضدات التي تحدث داء انحلالي أثناء الحمل هي D ثم K ثم C (٥).

١-٣ الوبائيات:

نسبة حدوث الداء الانحلالي بعدم توافق الـ ABO ٠,٥-١% (٥).

نسبة حدوث الداء الانحلالي بعدم توافق الـ RHD قبل تطبيق الوقاية عام ١٩٦٣ بإعطاء الـ Anti-D

١% من المواليد (٦) أما بعد تطبيق الوقاية أصبحت النسبة ٠,١% (٧).

نسبة الوفيات بالداء الانحلالي الناتج عن عدم توافق الـ RHD ١/٢٢٠٠ وذلك قبل تطبيق الوقاية (٦).

بعد تطبيق المعالجة الوقائية بـ Anti-D انخفضت نسبة الوفيات الناتجة عن الداء الانحلالي بعدم توافق

الـ RHD إلى ١/٢١٠٠٠ (٨).

١-٤ الأمراض والوفيات:

في المرض الناجم عن عدم التوافق بـ RHD تقريبا ٥٠% من حالات الإصابة بالداء الانحلالي لا

تحتاج للمعالجة حيث يصاب الولدان بفقر دم خفيف وارتفاع البيليروبين عند الولادة .

٢٥% من الحالات تتطور إلى يرقان شديد بعد الولادة .

٢٥% من الحالات يحدث لديهم خبز جنيني مشيمي شديد داخل الرحم وتكون الإصابة في نصفهم قبل

الأسبوع ٣٤ من الحمل أما النصف الآخر فتحدث الإصابة بين الأسبوع ٣٤ من الحمل وتتمام الحمل .

تعتبر الأضداد Anti-D، Anti-c، Anti-K السبب في حدوث داء انحلال شديد لدى الأجنة خلال

الحمل (٩).

١-٥ الأعراض السريرية والعلامات بعد الولادة:

تحدث الأعراض نتيجة انحلال كريات حمر الجنين أو الوليد وهي:

١- الحالات الخفيفة (خضاب الحبل السري < ١ غ/دل ، بيليروبين الحبل السري < ٤ مغ/دل) قد يحدث

في هذه الحالات فقر دم خلال ٣-٦ أسبوع بعد الولادة.

٢- الحالات المتوسطة (خضاب الحبل السري ٩-١٤ غ/دل ، بيليروبين الحبل السري ٤-٨ مغ/دل)

والتي تترافق مع فقر دم وارتفاع شديد في البيليروبين غير المقترن خلال ٢٤ ساعة بعد الولادة

، إضافة لضخامة الكبد والطحال، وقد تتطور الحالة لحدوث يرقان نووي .

٣- الحالات الشديدة (خضاب الحبل السري >٩ غ/دل، بيليروبين >٨ مغ/دل)حدوث خبز جنيني

مشيمي والذي قد يترافق مع قصور قلب واضطرابات تنفسية (١٠).

٦-١ تشخيص الداء الانحلالي (مخبريا): (١١)

١-ارتفاع بيليروبين الدم على حساب غير المقترن لدى الوليد.

٢-إيجابية الأضداداللانظامية لدى الأم (Irregular Antibody Detection).

٣-إيجابية اختبار كومبس المباشر (Direct Antibody Test) لدى الوليد.

٤-انخفاض الخضاب لدى الوليد، مظهر انحلاي على اللطاخة الدموية للوليد (وجود كريات حمر منواة).

٥-ارتفاع الشبكيات.

١-٧ المعالجة :

١- في الحالات الخفيفة خضاب الحبل السري <١٤ غ/دل ، بيليروبين الحبل السري <٤ مغ/دل :

غالبا لا تحتاج هذه الحالات لأي إجراء سوى المراقبة بعد الولادة لفترة ٣ أشهر وذلك لاحتمال حدوث فقر

دم خلال تلك الفترة .

٢- الحالات المتوسطة والشديدة والتي تترافق مع فقر دم خضاب >٩ غ/دل ، وارتفاع شديد في

البيليروبين >٨ مغ/دل خلال ٢٤ ساعة بعد الولادة:

تحتاج هذه الحالة غالبا إلى تبديل دم (منمط ولا يتجاوز ٥ أيام من قطفه) بشكل مبكر إضافة إلى المعالجة

الضوئية والتي تخفض عيار البيليروبين غير المقترن .

٢- أنماط عدم التوافق الجنيني الوالدي :

أهم أسباب التمنيع الجنيني الوالدي :

١-٢ عدم التوافق في نظام ABO:

يتكون نظام ABO من مستضدات نسيجية ليست خاصة بالكريات الحمراء فقط ، بنية المستضدات بروتينية سكرية ، نذكر منها أربع مستضدات رئيسية A،B،AB،A1 أضداد هذه المستضدات طبيعية نظامية من النوع IgM لا تعبر المشيمة ، راصة عفوية بالدرجة +٤. يحدث التمنيع هنا بتشكل أضداد من مصدر مخاف (فيروسات-جراثيم -أغذية -لقاحات) حيث تتشكل في البداية أضداد IgM ثم في التعرض الثاني تتشكل أضداد IgG التي تعبر المشيمة .

يحدث الداء الانحلالي بعدم التوافق بنظام ABO عندما تكون زمرة الحامل O وزمرة الجنين A أو B ومن النادر حدوث الانحلال إذا كانت زمرة الأم A أو B وذلك بسبب وجود Anti-a أو Anti-b من نوع IgM غير قادرة على عبور المشيمة ، بينما ١% من الحوامل من الزمرة O لديهن عيارات مرتفعة من Anti-a و Anti-b من نوع IgG القادرة على عبور المشيمة وإحداث الداء الانحلالي لدى الجنين. (١٢)

يعتبر الداء الانحلالي الناتج عن عدم التطابق في نظام ABO خفيف الشدة عموما وذلك بسبب :

- مستضدات ABO ليست خاصة بالكريات الحمر إنما مستضدات نسيجية وهذا يؤدي إلى استهلاك نسبة من الأضداد.

- مستضدات ABO غير كاملة التشكل عند الولادة وبالتالي تكون الأعراض أخف شدة . (١٣،٤)

من الممكن حدوث الداء الانحلالي في الحمل الأول في حال عدم التوافق بنظام ABO ، ولا تزداد نسبة حدوثه في الحمل التالية إلا في حال حدوث تمنيع مرة أخرى ، وذلك لأن التمنيع من مصدر مخاف .

٢-٢ عدم التوافق في نظام RH:

مستضداته خاصة بالكريات الحمر عددها ٤٧ مستضد ما يهمنها منها ٥ مستضدات:

(D-C-c-E-e) أصداد هذه المستضدات لا نظامية مناعية غالبا من النوع IgG قادرة على عبور

المشيمة، تحتاج لوسط ألبومينيل لإحداث الانحلال، درجتها الفضلى ٣٧ درجة مئوية .

ويعتبر Anti-D السبب الرئيسي لحدوث داء انحلالي شديد عند الجنين يؤدي لفقر دم شديد وخزب

جنيني مشيمي (١٤) .

يحدث التمنيع بعدم توافق الـ RHD عندما تكون الأم سلبية الـ RHD والجنين إيجابي الـ RHD ، وبالتالي

فإن عبور كريات حمر الجنين إلى الدوران الوالدي أثناء الحمل أو الولادة يؤدي إلى تشكيل Anti-D

تجاه كريات الجنين وهي من النوع IgG تعبر المشيمة ، وتهاجم كريات حمر الجنين وتؤدي لتحطيمها

وإحداث الداء الانحلالي عند الجنين أو الوليد. (٤)

تلعب كمية الكريات الحمر الجنينية العابرة للدوران الوالدي دورا هاما في حدوث التمنيع ، إن كمية ١ مل

من الدم الجنيني إيجابي RHD قادرة على إحداث التمنيع لدى ١٥% من النساء الحوامل سلبية RHD

وذلك خلال التعرض الأول ، أما في التعرض التالي فإن عبور كمية ٠,٠٣ مل من الكريات الحمر

الجنينية إيجابية RHD تؤدي لتحريض استجابة مناعية.

لذلك فإن نسبة حدوث الداء الانحلالي بعدم توافق RHD تزداد في الحمل التالية للتعرض الأول على

العكس من عدم التوافق بنظام ABO.

وبالمقابل فإن ترافق عدم التوافق بنظام RHD مع عدم التوافق بنظام ABO يقلل من إمكانية التمنيع ،

إذ تنخفض خطورة حدوث التمنيع بعد الحمل الأول من ١٦% في حال عدم وجود توافق بنظام RHD

بشكل منفرد إلى ٢% إذا كان مترافقا مع عدم التوافق بنظام ABO ، ويعود السبب في ذلك إلى سرعة

تحطم الكريات الحمر الجنينية العابرة للدوران الوالدي من قبل الأضداد Anti-a و Anti-b النظامية الموجودة لدى الأم من الزمرة O وهذا بدوره يقلل من احتمال تعرف الجهاز المناعي للأم على المستضد D(١٠).

نسبة توزع النمط RHD لدى شعوب بعض بلدان العالم:

RhD	سوريا	استراليا	الولايات المتحدة	البرازيل	الصين	فرنسا	بريطانيا	تركيا
سلبي	%٩	%١٩	%١٥	%١٩,٥	%٠,٦	%١٥	%١٧	%١١
ايجابي	%٩١	%٨١	%٨٥	%٨٠,٥	%٩٩,٤	%٨٥	%٨٣	%٨٩

٢-٣ عدم التوافق في نظام KeLL:

المستضدات الأساسية هي KeLL (K) و Cellano (K)

نسبة شيوع المستضد Cellano (K) ١٠٠% لدى مختلف الشعوب ، بينما تتراوح نسبة شيوع المستضد

(K) بين ٢% لدى العرق الأسود ، ٩% عند القوقازيين ، وحتى ٢٥% في البلدان العربية(١٥).

الأضداد اللانظامية من نوع IgG قادرة على عبور المشيمة وإحداث الداء الانحلالي .

يحدث التمنيع عند سيدة سلبية (K) بعد نقل دم إيجابي (K) في أكثر من ٥٠% من الحالات ، إضافة

لذلك فإن عبور كريات حمر الجنين إيجابي (K) إلى دوران الأم سلبية (K) يؤدي لحدوث التمنيع

وبالتالي فإنها تشكل أضداد Anti-K من نوع IgG تعبر المشيمة وتؤدي لحدوث داء انحلالي عند

الجنين ، هذا الانحلال قد يكون شديداً ويؤدي لحدوث فقر دم شديد وخزب جنيني مشيمي وقد يحدث في

مرحلة مبكرة قبل الأسبوع ٢٠ من الحمل وتزداد شدة حدوثه في الحمل التالية للتعرض الأول للمستضد.

ويعتبر عدم التوافق بنظام KeLL السبب الثاني في حدوث داء انحلالي شديد (١٦).

٢-٤ عدم التوافق في نظام Kidd :

له مستضدان JKb - JKa

أضداده لانظامية مناعية من نوع IgG أيضا لها دور في حدوث الداء الانحلالي عند الوليد.

٢-٥ عدم التوافق في نظام Duffy:

له ٦ مستضدات أهمها FYb - FYa

الأضداد لانظامية مناعية من نوع IgG، وبالتالي ذات أهمية في الداء الانحلالي عند الوليد.

٣-تقييم النزف الجنيني الوالدي

Feto Maternal Hemorrhage(FMH)

على الرغم من دور المشيمة العازل لدوران الأم عن الجنين ، فإن الكريات الحمر تعبر بشكل فيزيولوجي في كلا الاتجاهين (١٧)،وقد تم التركيز في معظم البحوث على الكريات الجنينية المنواة التي وجدت بقيم صغرى في الدوران الوالدي خلال الحمل الطبيعي(١٨).

٣-١ التعريف:

لا يوجد تعريف متفق عليه عالميا يحدد حجم الكريات الحمر الجنينية الذي يعتبر نزف كتلي ،تم افتراض الحجوم ١٠-١٥٠ مل (١٩).كما يتراوح حجم الدم الجنيني ١٠٠ مل/كغ من وزنه(٢٠)حيث يقل مع تقدم عمر الحمل(٢١).

٣-٢ الحدوث:

لا تتجاوز نسبة حدوث النزف لأكثر من ٢٠-٣٠ مل معدل ١/٢٠٠ - ١/٣٠٠ من الولادات(١٩،٢٢،٢٣) و ١/١٠٠٠ لحجم أكثر من ٨٠ مل ، و ١/٥٠٠٠ بحال أكثر من ١٥٠ مل (١٩).

٣-٣ الأسباب:

قد يحدث النزف الجنيني الوالدي عفويا أو تالياً لرض :الإجراءات الباضعة (بزل السائل الأمنيوسي ، الخزعة الزغابية المشيمية ، التنظير الجنيني) و الرض البطني (تحويل الرأس الخارجي، حادث دراجة ، سقوط). يشخص النزف الجنيني الوالدي العفوي بعد نفي رض سابق وعدم وجود دليل سريري أو مرضي على الإنفكاك ، ٨٢% من الحوامل لم يحدد لديهم سبباً للنزف وذلك في واحدة من الدراسات الكبرى التي أجريت على ١٣٤ سيدة لديهم نزوف FMHs أكثر من ٥٠ مل ، مما يقترح أن معظم حالات النزف الجنيني الوالدي الكتلية عفوية السبب(٢٤) .

٣-٤ التقييم المخبري للنزف الجنيني الوالدي:

الاختباران المتاحان لدى الأم هما Kleihauer-Betke و flow cytometry

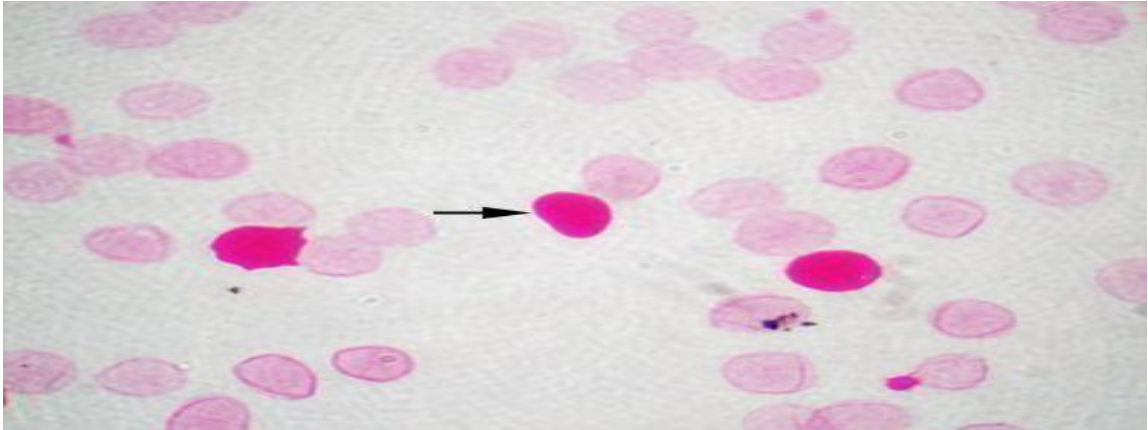
لهما نفس الهدف ، وهو مبني على تحديد كريات الدم الحمراء الجنينية بكشف الهيموغلوبين F المسيطر عادة قد يحوي دم الأم خضاب جنيني مما يعطي إيجابية كاذبة للاختبار كما في حالات فقر الدم المنجلي-بقاء الخضاب الجنيني الوالدي-B-تلاسيما.

٣-٤-١ : Kleihauer-Betke

الاختبار المشخص الأساسي لكشف وتحديد كمية النزف الجنيني الوالدي FMH (٢٥).

يتم تعريض الخلايا الحمراء لمحلول حامضي بعد تثبيت العينة المأخوذة من دم الأم .يؤدي انحلال الخضاب A إلى تحول كريات الأم إلى خلايا شبحية ghost، بينما تبقى الخلايا التي تحوي الخضاب الجنيني F بلون وردي لثباتيتها.

Kleihauer-Betke stain



Arrow points to the typical dark pink fetal red blood cell. Note the "ghost" maternal red cells in the background, a result of the instability of hemoglobin A at acidic pH

تحدد النسبة المئوية لكريات الحمر الجنينية ، حيث أن وجود كرية حمراء جنينية في ٢٠٠٠ كرية حمراء والدية يعني عبور دم جنيني قدره ٢,٥ مل وتتم القراءة بوجود مجموعة الشاهد بأخذ عينة طفل حديث الولادة وعينة بالغ من نفس الزمرة الدموية وتحضر بتركيز عالي (٩٠٠ مكرون دم بالغ ونضيف ١٠٠ مكرون دم جنيني)

وبتركيز منخفض (٩٥٠ مكرون دم بالغ ونضيف ٥٠ مكرون دم جنيني) ثم تمد لطاخات وتلون بتلون كلاي أور

وأيضاً لحساب معدل حجم الدم الوالدي في ٥٠٠٠ مل (٢٦)

حجم الكريات الحمر الجنينية في دوران الأم = النسبة المئوية لخلايا الجنين في لطخة كلاي أور * (نسبة هيماتوكريت الأم %) * (٥٠٠ مل) والناتج يقسم على (نسبة الهيماتوكريت للجنين %)

ثم تحسب كمية الأضداد الواجب إعطاؤها لرفع هذا المقدار من الدم الجنيني من دوران الأم

حيث يلزم ٢٠ مكغ من الأنتي د لكل ١ مل من النزف الجنيني الوالدي.

٣-٤-٢: FLOW CYTOMETRY

اختبار آخر لكشف وتحديد كمية النزف الجنيني الوالدي (٢٧) يعتمد على أضداد الهيموغلوبين F وحيدة النسيلة التي ترتبط بالملون المتألق لتحديد الخضاب الجنيني في الخلايا النفوذة العابرة من خلال أقنية الاختبار.

٤- الوقاية من التمنيع بالمستضد D.

فيما مضى ، كان يتعرض ما يقارب ١٦% من النساء سلبيات RH(D) للتمنيع بالمستضد D بعد معدل ولادتين لأجنة متوافقة ABO إيجابية الـ RHD وذلك قبل تطوير الغلوبولين المناعي Anti-D (٢٩).

تتاقصت هذه النسبة لتصبح ٢% مع البدء بالاستخدام الروتيني لجرعة وحيدة من Anti-D ، وحتى نسبة ٠,١% بحال الوقاية الروتينية في الثلث الثالث وما قبل الولادة (٣٠). دون أن يتم التخلص الكامل من المستضدات الغريبة من دم الأم .

٤-١ الغلوبولين المناعي المضاد للمستضد D:

عبارة عن محلول عقيم مكون من IgG Anti-D (Anti RHD) مصنع من بلازما الإنسان جرعة ٣٠٠مكغ (١مكغ تعادل ٥ وحدات دولية) كافية لتعديل الاستجابة المناعية لـ ١٥ مل من كريات الدم الحمراء إيجابية الـ (RHD).

يصنع المنتج من البلازما المجمعة ذات التراكيز العالية من أضداد الكريات الحمر إيجابية الـ RHD، وذلك بعد إجراء الاختبارات الفيروسية اللازمة عليها (HCV، HIV، HBV) وإجراء إصلاح وإزالة الجسيمات الممرضة إن لزم بواسطة طريقة التجزئ بالإيتانول المبرد ثم ترشيح فائق للفيروس والتي أثبتت فعاليتها (٣١، ٣٢).

يجب أن يعطى هذا الغلوبولين عضليا ، لوجود آثار من الغلوبولين IgA وبروتينات بلاسمية قد تسبب حوادث تأقية بالطريق الوريدي . هناك شكل آخر منقى يمكن استخدامه عضليا أو وريدياً .

لاشك أن الشكل الوريدي يصل للتراكيز العلاجية بشكل أسرع من العضلي ، قد يستمر تركيز الأضداد في مصل الأم بقيم منخفضة عدة أسابيع تالية للتدبير .

أظهرت دراسة وحيدة استمرار إيجابية اختبار مضاد الغلوبولين المباشر (direct Antiglobulin test) لمدة ٣٤ أسبوع بعد الولادة في ٢٠% من الرضع للأمهات تلقين الغلوبولين المناعي ، مع مستويات خضاب وبيليروبينات مشابهة للقيم القاعدية (٣٣).

٤-٢ آلية عمل الغلوبولين:

تبقى كيفية الوقاية من التمنيع بالمستضد D غير واضحة ،تتضمن النظريات الممكنة التصفية المتوسطة بالبالعات السريعة للكريات الحمر المحملة بالـ Anti-D،و/أو Down-Regulation لمستضد خلايا B النوعية قبل حدوث الاستجابة المناعية(٣٥،٣٤). هناك عدد هام من مستضدات RHD على سطح الخلايا الحمراء الجنينية الجواله في دم الأم والتي لا ترتبط بالـ Anti-D بشكل منفعل .

٤-٣ مضادات استطباب إعطاء الـ Anti-D:

- الأشخاص الإيجابي D أو Du.
- الأم سلبية الـ D المحسنة .
- إذا كان الجنين سلبى الـ RH .

٤-٤ مخاطر إعطاء الغلوبولين:

- نظرا لاحتواء بعض المنتجات على سكر المالتوز ،يمكن أن يحدث ارتفاع سكر دم كاذب (٢٨).
- لا يوجد أي أدلة تثبت علاقة الـ Anti D بالآفات الجنينية مثل: فقر الدم الجنيني أو تعزيز الاستجابة البدئية للتمنيع الوالدي بكريات إيجابية الـ RHD أو إنقاص الاستجابة المناعية ضد الحصبة الألمانية أو أذية الجهاز المناعي الجنيني لا من قريب أو بعيد(٤٨،٤٧).

سجلت جائحات التهاب كبد C تالية لتطبيق الغلوبولين المناعي في كل من ألمانيا وإيرلندا (٤٩,٥٠) و هي تعود لتلوث الدواء بالفيروس .

٤-٥ الوقاية باستخدام الغلوبولين المناعي Anti-D:

من الضروري إعطاؤه لأي سيدة سلبية الـ RHD وغير متحسسة بعد الأحداث التالية التي قد تؤدي لحدوث التحسس لدى الأم فيما يلي: (٢)

١- النزف الجنيني الوالدي (قبل الولادة، أثناء الولادة)

٢- الإسقاط (العفوي /العلاجي) خطر التحسس لكل منها (١,٥-٢ % / ٥ %) على الترتيب .

تشير دراسة في جامعة رويال إلى عدم ضرورة استخدام الـ Anti-D بحالات الإسقاط

العفوي قبل عمر ١٢ أسبوع من الحمل . أما التفريغ الجراحي فينصح بتطبيق جرعة

٢٥٠ وحدة دولية (٥٠ مكغ) (٣٦).

٣- الحمل الهاجر :يجب أن يعطى الغلوبولين في هذه الحالة بسبب وجود المستضدات RH

باكرا بعد اليوم ٣٠ من الحمل.

٤- انزياح أو انفكاك المشيمة.

٥- رض كليل على البطن.

٦- الإجراءات التوليدية الباضعة:

- بزل السائل الأمنيوسي
- أخذ عينات من الزغابة المشيمية
- أخذ عينة دم من الحبل السري عبر الجلد.
- تحويل الرأس الخارجي.

٤-٥-١ الوقاية قبل الولادة:

التوصية بالوقاية الروتينية بالتطبيق الباكر للغلوبولين في الثلث الأخير ، وهو جرعة ٣٠٠مكغ في الأسبوع ٢٨ وتعاد بعد الولادة ، حيث ينقص معدل حدوث التحسس حتى (٢-١،٠)%(٣٠،٤٠،٤١).
يطبق في المملكة المتحدة ١٠٠مكغ في كل من الأسبوع ٢٨ و ٣٤ ، وفي كندا ١٠٠-٢٠٠مكغ في الأسبوع ٢٨ و ٣٤ من الحمل أيضا(٣٧).

- اختبار (DNA) الجنيني الحر :

يمكن تحري مورثة RH(D) الجنينية من خلال دنا الخلايا الجنينية الحرة الجواله في دم الأم ، وبالتالي تحديد حاجة الوقاية(٤٢،٤٣).ينجز في بعض دول أوروبا عند الزيارة الأولى مع تطبيق الغلوبولين مباشرة إن لزم .

٤-٥-٢ الوقاية بعد الولادة:(٣)

الوقاية الموجهة: ينصح باستخدام ٣٠٠ مكغ من الـ Anti-D خلال ٧٢ ساعة من وضع أجنة إيجابي الـ RHD(٣٨،٣٩) لأمهات سلبيات الـ RHD وهي تكفي لمنع ١٥ مل من كريات الدم الحمر الجنينية .
تختلف الجرعة باختلاف البلدان ففي USA الجرعة هي ٣٠٠ مكغ ، وفي كندا ٢٠٠-٣٠٠ مكغ ، وفي بريطانيا ١٠٠مكغ ، بينما تكون الجرعة في بلدان أوروبية عديدة ماعدا UK وإيرلندا وفرنسا ٢٠٠-٢٥٠ مكغ.

إن جرعة ١٠٠ مكغ كافية لتعديل ٥مل من الكريات الحمراء إيجابية الـ D أي أن كل ٢٠ مكغ كافية لتعديل ١مل نرف جنيني والدي .

٤-٦ وسائل ضبط الوقاية بالـ Anti-D :

أولاً: تحديد الجرعة:

بحساب كمية النزف الجنيني الوالدي باختبار كلاي أور وإعطاء الجرعة اللازمة من الـ Anti-D.

ثانياً: مراقبة كفاية الجرعة:

تتم بالكشف عن الـ Anti-D بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الجرعة اللازمة ففي حال كان الكشف إيجابياً تكون الجرعة كافية.

٤-١٧ اعتبارات إضافية :

- بما أن حساب كمية FMH يعتمد على تقييم حجم دم الأم ، يجب أن يحدد مصرف الدم وجود نزف جنيني والدي أم لا ، وقد تبين من خلال تقييم الدقة المخبرية في الجامعة الأمريكية أن ٩% من الجرعات المنصوكة كانت قليلة جداً و ١١% عالية جداً (٤٥).
- يجب ألا يطبق أكثر من ٣٠٠مكغ من الجرعة العضلية خلال مدة ٢٤ سا (٣٨) يمكن استخدام الشكل الوريدي في حال استطباب جرعات عالية ، بحيث لا يتجاوز التسريب أكثر من ٦٠٠مكغ كل ٨ ساعات .
- في حال إغفال إعطاء الـ Anti-D بعد الولادة لسبب ما ، يجب تطبيقه أبكر ما يمكن . لكن تبقى الوقاية جزئية خلال ١٣ يوم من الولادة (٤٦) ويمكن أن يعطى حتى يوم ٢٨ بعد الولادة حسب بعض الخبراء (٢٩).
- هناك اختلاف بالرأي في موضوع الوقاية بعد ربط البوقين (٣٩) بما أن البعض سيحملن بسبب فشل الربط فالمريضة قد تستفيد من الوقاية بالـ Anti-D لكن تحسب التكلفة المادية على الصعيد الآخر.

مخطط الدراسة العملية

١- مخطط البحث:

١-١ أساس البحث:

الفشل في الوقاية من حدوث التمنيع الجنيني الوالدي بعد إعطاء جرعة الغاماغلوبيولين Anti-D والتي قد تكون غير كافية أو تم إعطاؤها في توقيت غير مناسب بعد الولادة ، كما قد يكون سبب الفشل نسيان تطبيق الوقاية أو وجود حمل غير معروف (إجهاض مبكر مثلاً) وبالتالي المشاكل التي تلحق بالأم والموليد في الحمل اللاحقة.

١-٢ هدف البحث:

تطبيق اختبار Kleihauer للنساء سلبيات الـ RHD بعد نفي Du لديهن في مشفى التوليد الجامعي واللواتي ولدن موليد إيجابي RHD وغير محسسات مسبقاً وتحديد كمية النزف وبالتالي تحديد الجرعة المناسبة بدقة من الـ Anti-D وإعطائها للمريضة لتجنب فشل الوقاية حيث هناك جرعة معتادة من الـ Anti-D تقدر بـ ١٠٠-٣٠٠ مكغ تكفي لتعديل ٥-١٥ مل من النزف الجنيني الوالدي حيث أن كل ١ مل كريات حمراء أو دم كامل يحتاج لـ ٢٠ مكغ من Anti-D لتعديله ويتم التأكد من كفاية الجرعة بإجراء الكشف عن الـ Anti-D وإعادة اختبار Kleihauer بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الجرعة.

١-٣ تصميم الدراسة :

دراسة مستقبلية يتم فيها :

- جمع العينات المناسبة من نساء سلبيات الـ RHD في مشفى التوليد الجامعي .
- إجراء الفحوص المخبرية اللازمة لتقدير كمية النزف وكفاية الجرعة .
- ملء الاستبيان .
- استخلاص النتائج وتفسيرها.

١-٤ مجموعه الدراسة وحجم العينة:

- تمت الدراسة على ١٠٠ سيدة من النساء سلبيات RHD في مشفى التوليد الجامعي (بعد نفي Du لديهن) أنجبن أطفالاً إيجابيين RHD بغض النظر خروس أو ولود.

١-٥ مكان إجراء الدراسة :

- المخبر المركزي في مشفى التوليد الجامعي.

٦-١ الاعتبارات الأخلاقية:

يعتمد البحث على سرية البيانات التي تم الحصول عليها مع التأكيد على أخذ الموافقة من المريضات على المشاركة في الدراسة.

٧-١ خطة العمل:

١- الكشف عن الـ Du: إذا كانت النتيجة إيجابية هذا يعني أن السيدة إيجابية RHD وتستبعد من الدراسة.

٢- الكشف عن الأضداد اللانظامية.

٣- تحديد نوع الأضداد اللانظامية في حال إيجابية الكشف.

٤- عيار الـ ANTI D.

٥- اختبار كلاي أور Kleihauer test:

سحب عينة دم محيطي من الأم على أنبوب يحوي EDTA خلال ١-٢ ساعة من استخلاص المشيمة لإجراء اختبار Kleihauer وتعديل الجرعة حسب نتيجة الاختبار.

٦- التأكد من كفاية الجرعة: بطلب عينة دم أخرى بعد ٢٤ ساعة من أخذ جرعة الـ Anti-D للكشف عن الـ Anti-D في حال إيجابيته تكون الجرعة كافية.

٨-١ الكواشف:

١- بطاقات هلام تحوي Anti (IgG+C3d) لكشف الأضداد اللانظامية وتحديد نوعها وعايرها من شركة Martix الهندية.

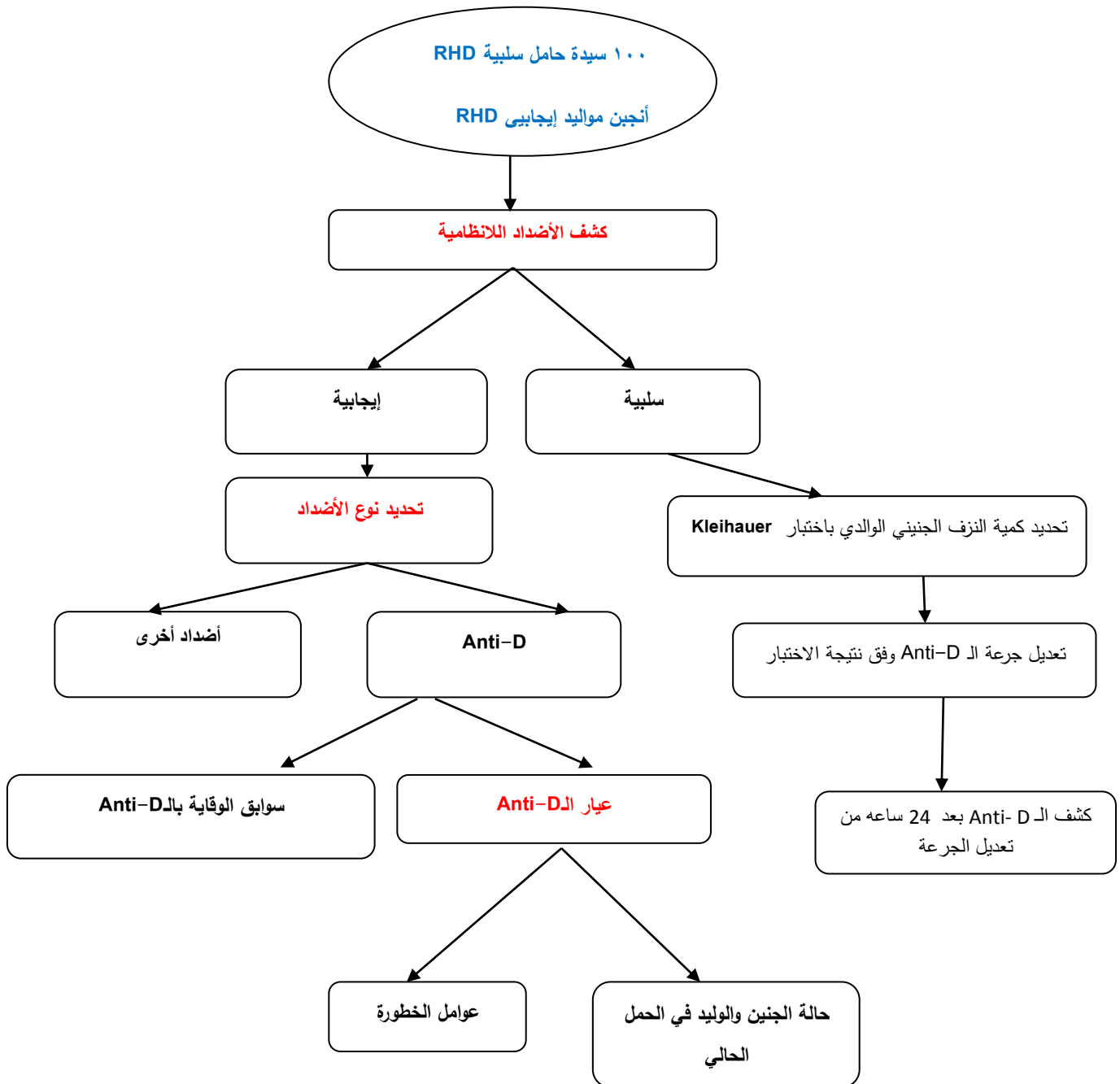
٢- مجموعة كشف أضداد لانظامية .

٣- مجموعة تحديد نوع الأضداد اللانظامية تم تأمينها من مشفى التوليد الجامعي.

٤- مصل ضدي ANTI D للكشف عن Du من شركة DIAGAST الفرنسية.

٥- ملونات كلاي أور تم تأمينها من مشفى التوليد الجامعي.

٩-١ خوارزمية العمل:

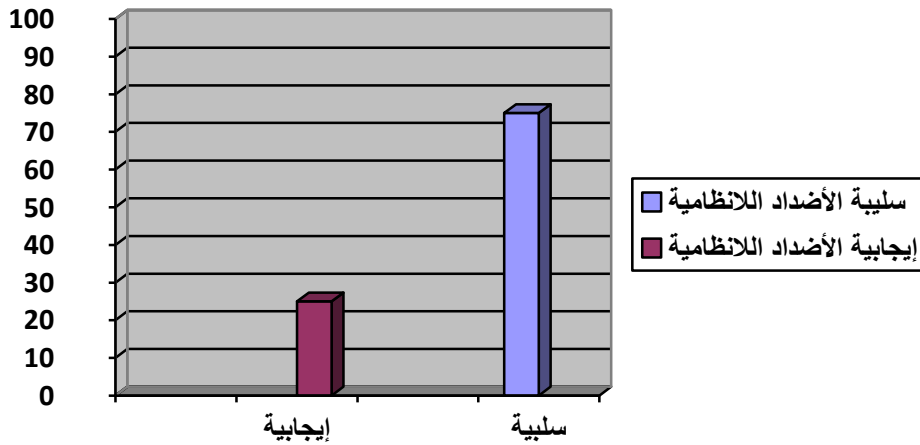


٢- النتائج:

تم توزيع المجموعات حسب نتائج الكشف عن الأضداد اللانظامية إلى :

أولاً- مجموعة النساء المحسسات:

بلغ عدد النساء المحسسات ٢٥ سيدة ضمن مجموعة الدراسة ١٠٠ عينة بنسبة ٢٥% واحدة منهن نتيجة تلقي الوقاية خلال الحمل في الشهر السابع (تم استبعادها من الدراسة).



المخطط (١) معدل انتشار الأضداد اللانظامية في دراستنا.

وفيما يلي دراسة النتائج بالتفصيل:

- نوع الأضداد اللانظامية:

نوع الأضداد	Anti-D	Anti-E
عدد السيدات	٢١	٣
النسبة المئوية	٨٧,٥%	١٢,٥%

جدول (١) نوع الأضداد اللانظامية لدى السيدات المحسسات في الدراسة .

- عيار الـANTI-D :

عيار شديد	عيار متوسط			عيار خفيف	
١٠٢٤	٢٥٦	١٢٨	٦٤	١٦	عيار Anti D
١٥	٢	١	٢	١	عدد السيدات
%٧١,٤	%٩,٥	%٤,٨	%٩,٥	%٤,٨	النسبة المئوية

جدول (٢) عيار الـ Anti D لدى السيدات المحسسات.

- سوابق الوقاية ونقل الدم وطريقة الولادة:

طريقة الولادات السابقة			نقل دم مع تلقي وقاية	عدم تلقي Anti-D بعد الولادة أوالإسقاط	تلقي الأم للوقاية بالـANTI-D	سوابق الوقاية
ط / ق	ق	ط				
٤	١٤	٣	١	٨	١٢	عدد السيدات
%١٩	٦٦,٧ %	١٤,٣ %	%٤,٨	٣٨,١	%٥٧,١	النسبة المئوية

جدول (٣) سوابق الوقاية لدى السيدات المحسسات.

-علاقة طريقة الولادة الحالية بعيار الـANTI-D :

عيار شديد	عيار متوسط			عيار خفيف	
١٠٢٤	٢٥٦	١٢٨	٦٤	١٦	عيار الأضداد
ق	ط	ق	ق	ق	ط
١١	٤	٢	١	٢	١
%٧٣,٣	%٢٦,٧				
%٥٢,٤	%١٩	%٩,٥	%٤,٨	%٩,٥	%٤,٨
					النسبة المئوية

جدول (٤) علاقة طريقة الولادة الحالية بعيار الـANTI-D.

- علاقة ترتيب الحمل الحالي بغيار الـANTI-D:

١٠٢٤					٢٥٦	١٢٨	٦٤	١٦	عيار الأضداد
٧	٦	٥	٤	٢	٧-٦	٣	٥-٤	٧	ترتيب الحمل الحالي
٢	٤	٧	١	١	٢	١	٢	١	عدد السيدات
١٥									
%٧١,٤					%٩,٥	%٤,٨	%٩,٥	%٤,٨	النسبة المئوية

جدول (٥) علاقة ترتيب الحمل الحالي بغيار الـANTI-D.

- التأثير على الحمل الحالي :

التأثير على الحمل الحالي	خلال الحمل	بعد الولادة
عدد السيدات	١٥	٦
النسبة المئوية	%٧١,٤	%٢٨,٦

جدول (٦) التأثير على الحمل الحالي

- التأثير على الوليد بعد الولادة:

حالة المولود	الداء الانحلالي بعمر ٢٤ ساعة	نقل دم بعد الولادة	لم يحتاج نقل دم أو أي إجراء
عدد المواليد	١	٢	٣
النسبة المئوية	%١٦,٧	%٣٣,٣	%٥٠

جدول (٧) التأثير على الحمل بعد الولادة

- التأثير بعد الولادة وعلاقته بغيار الـ ANTI-D:

لم يحتاج نقل دم أو أي إجراء			نقل دم بعد الولادة		الداء الانحلالي بعمر ٢٤ ساعة	حالة المولود الحالي
٢٥٦	١٢٨	١٦	١٠٢٤	٢٥٦	١٠٢٤	عيار الـ Anti-D
٣٧	٣٩	٤٠	٣٧	٣٨	٣٩ أسبوع	عمر الحمل عند الولادة
١	١	١	١	١	١	عدد المواليد
%١٦,٧	%١٦,٧	%١٦,٧	%١٦,٧	%١٦,٧	%١٦,٧	النسبة المئوية

جدول (٨) التأثير بعد الولادة وعلاقته بغيار الـ ANTI-D .

- التأثير على الجنين:

ولادة مبكرة	الخزب الجنيني المشيمي	موت محصول الحمل	الإسقاط	حالة الجنين خلال الحمل
٣	٧	٤	١	عدد السيدات
%٢٠	%٤٦,٦	%٢٦,٧	%٦,٧	النسبة المئوية

جدول (٩) التأثير على الجنين خلال الحمل.

- التأثير خلال الحمل وعلاقته بغيار الـ ANTI-D :

حالة الجنين خلال الحمل	الاسقاط	موت محصول الحمل	الخزب الجنيني المشيمي	ولادة مبكرة
عيار الـ Anti-D	٦٤	٦٤	١٠٢٤	١٠٢٤
عمر الحمل	١٩ اسبوع	٣٨ اسبوع	٣٣-٣٧ اسبوع	٣٦ أسبوع
عدد السيدات	١	١	٣	٣
النسبة	%٦,٧	%٦,٧	%٢٠	%٢٠

جدول (١٠) التأثير خلال الحمل وعلاقته بغيار الـ ANTI-D.

- ترافق عدم توافق RH مع عدم توافق ABO:

لم يتوافق عدم التوافق الجنيني الوالدي بنظام RH مع عدم التوافق بنظام ABO لدى أي سيدة من السيدات إيجابيات الأضداد من نوع Anti-D وولدن مواليد أحياء.

ثانياً- مجموعة السيدات غير المحسسات:

بالمقابل كان لدينا ٧٥ سيدة اختبار كشف الأضداد اللانظامية لدهن سلبي وأجري لهن اختبار Kleihauer بعد سحب عينة دم وريدي من الأم خلال ساعتين من استخلاص المشيمة و تم حساب كمية النزف الجنيني الوالدي وبناء عليها تم تعديل جرعة الـ Anti-D اللازمة للسيدات حيث تعطى جرعة روتينية ٣٠٠مكغ خلال ٧٢ ساعة وهي تكفي لمنع ١٥ مل من كريات الدم الحمراء الجنينية .

كمية النزف الجنيني الوالدي	أقل من ١٥ مل	أكثر من ١٥ مل
عدد السيدات	٦٤	١١
النسبة المئوية	%٨٥,٣	%١٤,٧

جدول (١١) كمية النزف الجنيني الوالدي عند السيدات غير المحسسات.

- تعديل جرعة الـ ANTI-D حسب اختبار Kleihauer :

جرعة الـ ANTI-D المعطاة/مكغ/	عدد السيدات	مقدار النزف الجنيني الوالدي
الجرعة التقليدية+جرعة إضافية	١	٢٥ مل
الجرعة التقليدية +جرعة إضافية	١	٣٠ مل
الجرعة التقليدية +جرعتين إضافيتين	٣	٣٥ مل
الجرعة التقليدية+جرعتين إضافيتين	٢	٤٢,٥ مل
الجرعة التقليدية +٣ جرعات إضافية	١	٦٠ مل

جدول (١٢) جرعة الـ ANTI-D المعطاة حسب اختبار كلاي أور .

تم تعديل الجرعة لـ ٨ سيدات حيث هناك ٣ سيدات لم يلتزم بتعديل الجرعة.

- مراقبة كفاية الجرعة بعد ٢٤ ساعة:

النسبة المئوية	حالات الجرعة الكافية	الحالات المراقبة بعد الجرعة المعدلة
١٠٠%	٧٢	٧٢

جدول (١٣) النسبة المئوية لحالات الجرعة الكافية بالنسبة للحالات المدروسة.

بالمقابل كان هناك ٣ سيدات لم يلتزم بزيادة الجرعة بعد إجراء اختبار Kleihauer بنسبة ٤% بقي كشف الأضداد سلبي بعد ٢٤ ساعة.

علاقة طريقة الولادة بكمية النزف :

أكثر من ١٥ مل (عدم كفاية الجرعة التقليدية)		أقل من ١٥ مل (كفاية الجرعة التقليدية)		كمية النزف الجنيني الوالدي
ط	ق	ط	ق	طريقة الولادة
٤	٧	٣٢	٣٢	عدد السيدات
٣٦,٤%	٦٣,٦%	٥٠%	٥٠%	النسبة المئوية

جدول (١٤) الولادات القيصرية والطبيعية وعلاقتها بكمية النزف.

- ترافق عدم توافق الـ RH مع عدم توافق الـ ABO :

حالات عدم التوافق	حالات التوافق	
٦٠	١١	عدد السيدات
%٨٤,٥	%١٥,٥	النسبة المئوية

جدول (١٥) ترافق عدم توافق RH مع عدم توافق ABO عند السيدات غير المحسسات.

- مقارنة ترافق عدم التوافق بين المجموعتين:

ترافق عدم التوافق	عند المجموعة المحسنة	عند المجموعة غير المحسنة
النسبة المئوية	%٠	%١٥,٥

جدول (١٦) مقارنة ترافق عدم التوافق بين المجموعتين.

٣- ملخص النتائج

- (١) بلغت نسبة النساء المحسسات في الدراسة ٢٥% واحدة منهن نتيجة تلقي الوقاية خلال الحمل في الشهر السابع وتبين أن السبب في حدوث التمنيع هو Anti-D بنسبة ٨٧,٥% و Anti-E بنسبة ١٢,٥%.
- (٢) كان لدينا ١٥ سيدة بعيار أضداد ١٠٢٤ بنسبة ٧١,٤% ، وسيدتان بعيار ٦٤ بنسبة ٩,٥% وسيدتان بعيار ٢٥٦ بنسبة ٩,٥% وسيدة بعيار ١٦ بنسبة ٤,٨% وسيدة بعيار ١٢٨ بنسبة ٤,٨% .
- (٣) لوحظ فشل الوقاية بسبب عدم كفاية جرعة الـ Anti-D لدى ١٢ سيدة تلقت جرعة ANTI-D بنسبة ٥٧,١% وسيدة لديها نقل دم مع وقاية بالـ Anti-D بنسبة ٤,٨% ولوحظ فشل الوقاية بسبب عدم إعطاء الجرعة لدى ٨ سيدات بنسبة ٣٨,١%.
- (٤) من خلال مقارنة طريقة الولادة بعيار الأضداد تم ملاحظة ترافق الولادة القيصرية بعيارات أعلى للأضداد مقارنة بالولادات الطبيعية.
- (٥) لوحظ في الدراسة أنه كلما زاد عدد الحمل زادت نسبة التمنيع وبالتالي زادت نسبة وجود الأضداد بمصول السيدات لدينا سيدة لديها سبع حمل وعيار الأضداد لديها ١٦ فسرت كون أغلب المواليد سلبية الـ RHD.
- (٦) أظهرت الدراسة التأثير على الحمل الحالي عند النساء المحسسات بنسبة ٧١,٤% خلال الحمل وبنسبة ٢٨,٦% بعد الولادة.
- (٧) المضاعفات خلال الحمل الحالي عند الجنين وعلاقته بعيار الـ Anti-D كان لدينا سبع سيدات راجعن بحالة خبز جنيني مشيمي بين الأسبوع ٢٤ و ٢٨ من الحمل وعيار الـ Anti-D لديهن ١٠٢٤ بنسبة ٤٦,٦% ، وكان لدينا ثلاث سيدات راجعن بحالة ولادة جنين ميت بين الأسبوع ٣٣ و ٣٧ من الحمل وعيار الـ Anti-D لديهن ١٠٢٤ بنسبة ٢٠% وسيدة راجعت بحالة ولادة جنين ميت بعمر ٣٨ أسبوع من الحمل وعيار الـ Anti-D لديها ٦٤ بنسبة ٦,٧% ولدينا سيدة راجعت بإسقاط بعمر ١٩ أسبوع وعيار الـ Anti-D لديها ٦٤ بنسبة ٦,٧% ولدينا ثلاث سيدات راجعن بولادة مبكرة في الأسبوع ٣٦ من الحمل وعيار الـ Anti-D لديهن ١٠٢٤ بنسبة ٢٠%.

٨) بالنسبة لحالة المولود بعد الولادة لدينا سيدة أنجبت طفلة بحالة داء انحلاي صريح بلون يرقاني معمم والد (HB=١٣) و (TB=٨,٤) بعمر ٢٤ ساعة و عيار الـ Anti-D لدى الأم ١٠٢٤ بنسبة ١٦,٧% و ٣ سيدات أنجن مواليد لم يحتاجوا نقل دم أو أي إجراء بنسبة ٥٠% و عيار الـ Anti-D لدى سيدة ١٦ وسيدة ١٢٨ وسيدة ٢٥٦ بنسبة ١٦,٧% لكل واحدة . كما تم نقل دم لمواليد سيدتين خلال الأسبوع الأول من الولادة بنسبة ٣٣,٣% .

٩) انتهت جميع حالات الخبز بموت محصول الحمل ماعدا حالة واحدة انتهت بولادة مولود بخضاب (HB=5.8) تم تحويله لمشفى الأطفال.

١٠) بالمقابل كان لدينا ٧٥ سيدة ضمن مجموعة السيدات غير المحسسات وأجري لهن اختبار كلاي أور بعد سحب عينة دم وريدي من الأم خلال ساعتين من استخلاص المشيمة وحساب كمية النزف الجنيني الوالدي وبناء عليها تم تعديل جرعة الـ Anti-D عن الجرعة التقليدية حيث كانت كمية النزف أكثر من ١٥ مل لدى ١١ سيدة بنسبة ١٤,٧% .

١١) كانت الجرعة المعدلة حسب اختبار كلاي أور كمايلي: سيدتان تم إعطاؤهن جرعة إضافية عن الجرعة التقليدية و ٥ سيدات تم إعطاؤهن جرعتين إضافيتين عن الجرعة التقليدية وسيدة تم إعطاؤها ثلاث جرعات إضافية عن الجرعة التقليدية.

١٢) كانت نسبة كفاية الجرعة المعدلة بعد ٢٤ ساعة حسب اختبار كلاي أور ١٠٠% بالمقابل كان هناك ٣ سيدات لم يلتزم بزيادة الجرعة بنسبة ٤% وبقي كشف الأضداد سلبي لديهن بعد ٢٤ ساعة من أخذ الجرعة ، سيدتان تم إعطاؤهن جرعة ANTI-D (٢٥٠مكغ) بوصفة خارجية لعدم تواجدها في المشفى، وحالة تم إعطاؤها جرعة (٣٠٠مكغ) وكانت كمية النزف الجنيني الوالدي لديها باختبار كلاي أور ٣٥ مل وتم تخريج المريضة قبل تعديل الجرعة .

١٣) كانت كمية النزف الجنيني الوالدي < ١٥ مل حسب اختبار كلاي أور لدى ١١ سيدة وكانت الولادة قيصرية لدى ٧ سيدات منهن بنسبة ٦٣,٦% بينما كانت الولادة طبيعية لدى ٤ منهن بنسبة ٣٦,٤% .

١٤) لوحظ في الدراسة أن نسبة ترافق عدم توافق RH مع عدم توافق ABO ٠% عند المجموعة المحسنة وبنسبة ١٥,٥% عند المجموعة غير المحسنة.

٤- الدراسات المقارنة

أولاً: المقارنة مع دراسات أجريت على اختبار كلاي أور:

دراسة عالمية كان موضوع الدراسة :

الطلب السريري لاختبار كلاي أور ، وقد أجريت الدراسة عام ١٩٩٣ في قسم التوليد في جامعة المسيسيبي في الولايات المتحدة وقد أجريت لتحديد مزايا اختبار كلاي أور وصعوباته في حالات النزوف الخطيرة .
أجريت الدراسة على ٦٥ مريضة وبحالة خطرة ١٤ منهن كان اختبار كلاي أور إيجابيا فيها .

سنوات الدراسة	عدد المريضات	عدد الحالات النازفة	النسبة المئوية
الدراسة العالمية ١٩٩٣	٦٥	١٤	%٢٢
دراستنا ٢٠١٥	٧٥	١١	%١٤,٧

جدول (١٧) المقارنة بين دراستي والدراسة العالمية المجرة لاختبار كلاي أور .

وبمقارنة دراستنا مع دراسة محلية أجراها الدكتور أيمن ناصر في مشفى الزهراوي بدمشق عام ٢٠٠٥ كان موضوع الدراسة فائدة تقدير جرعة الغما غلوبولين Anti-D وذلك بناء على كمية النزف الجنيني الوالدي لدى الحوامل سلبيات RHD أجريت الدراسة على ١٥٥ عينة وكان اختبار كلاي أور إيجابيا في ١٢ منها (٥٤) .

سنوات الدراسة	عدد المريضات	عدد الحالات النازفات	النسبة المئوية
دراسة عام ٢٠٠٥	١٥٥	١٢	%٧,٨
دراستنا عام ٢٠١٥	٧٥	١١	%١٤,٧

جدول (١٨) المقارنة بين دراستي والدراسة المحلية المجرة لاختبار كلاي أور .

وفي دراسة أجريت في العراق على ٨٦ عينة خلال شهر نيسان ٢٠١١ أجري لها اختبار كلاي أور بعد ساعة من الولادة كان عدد الحالات النازفة لدى ٥ عينات < ٣٠ مل.

سنوات الدراسة	عدد المريضات	عدد الحالات النازفة	النسبة المئوية
دراسة عام ٢٠١١	٨٦	٥	%٥,٨

دراستنا ٢٠١٥	٧٥	١١	%١٤,٧
--------------	----	----	-------

جدول (١٩) المقارنة بين دراستي والدراسة العراقية المجرة لاختبار كلاي أور

ثانياً:المقارنة مع دراسات أخرى من حيث كشف الأضداد :

- ١- في دراسة أجريت في تونس عام ٢٠١٢ شملت ٥٣٦٩ سيدة حامل أظهرت إيجابية الأضداد اللانظامية بنسبة ٣,٦٨% أغلب الأضداد من نوع Anti-D ٨٤,٣%. (٥١)
- ٢- في دراسة أجراها سانغيتا ياهوغا في الهند عام ٢٠١١ شملت الدراسة ٣٥٧٧ سيدة حامل عديدة الولادة كان إيجابية الأضداد اللانظامية بين المشاركات ١,٢٥% غالبية الأضداد من نوع Anti-D بنسبة ٧٨% ثم Anti-C بنسبة ١٢% ثم Anti-M بنسبة ٤% ثم Anti-K و Anti-c و Anti-S بنسبة ٢%. (٥٢)
- ٣- الدراسة التي أجراها جوفي فارديس وآخرون في جنوب الهند عام ٢٠١٣ وشملت ٥٣٤٧ سيدة حامل أظهرت إيجابية الأضداد اللانظامية ١,٤٨%, ٣٤% من تلك الأضداد Anti-D بينما ٣٦% أضداد غير محددة. (٥٣)
- ٤- في دراسة شملت ٣٠٥٠٠٠ سيدة حامل أجراها كولفن وآخرون في هولندا عام ٢٠٠٨ أظهرت إيجابية الأضداد اللانظامية ١,٢٣% غالبية الأضداد من نوع Anti-D ٧٣,٥% إضافة لوجود Anti-E، Anti-c، Anti-K بنسب مختلفة. (١)
- ٥- وفي دراسة محلية أجراها الدكتور عبد الرزاق العطار في دمشق عام ٢٠١٤ شملت ٣٠٠ سيدة حامل أظهرت إيجابية الأضداد بنسبة ٢,٣٣% غالبية الأضداد من نوع Anti-D بنسبة ٨٦% بينما ١٤% أضداد غير محددة. (٥٤)

سنوات الدراسة	عدد السيدات	نسبة السيدات المحسسات	نوع الأضداد اللانظامية	النسبة المئوية
٢٠١١ تونس	٥٣٦٩	%٣,٦٨	Anti-D	%٨٤,٣
٢٠١١ الهند	٣٥٧٧	%١,٢٥	Anti-D	%٧٨
			Anti-C	%١٢
			Anti-M	%٤
٢٠١٣ جنوب الهند	٥٣٤٧	%١,٤٨	Anti-D	%٣٤
٢٠٠٨ هولندا	٣٠٥٠٠	%١,٢٣	Anti-D	%٧٣,٥
٢٠١٤ دمشق	٣٠٠	%٢,٣٣	Anti-D	%٨٦
٢٠١٥ دراستنا	١٠٠	%٢٥	Anti-D	%٨٧,٥
			Anti-E	%١٢,٥

جدول (٢٠) المقارنة بين دراستي والدراسات المجراة للكشف عن الأضداد اللانظامية وتحديد نوعها

بمقارنة دراستنا مع الدراسات الأخرى فإن أغلب نتائج الدراسات أظهرت أن الأضداد من نوع Anti-D تشكل النسبة الأعلى من إجمالي الأضداد اللانظامية التي تم كشفها وتحديد نوعها كما في دراستنا .

ثالثاً: المقارنة مع دراسة أخرى من حيث تأثير التمنيع على الحمل قبل وبعد الولادة:

وبالمقارنة مع دراسة أجريت في إيطاليا لكشف الحمل المترافقة مع داء انحلاي عند الجنين والوليد HDFN نتيجة تمنيع بالمستضد D أجريت الدراسة على ٨٢ عينة لأطفال إيجابي RHD ولأمهات سلبيات RHD كانت النتيجة كما يلي:

عدد المواليد		داء الانحلاي		نقل دم		IUT		موت محصول الحمل	
إيجابي RHD		العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
٨٢		٢٨	%٣٤,١	٤	%٤,٩	٧	%٨,٥	٢	%٢,٤
٢١		١	%٤,٨	٢	%٩,٥	٧	%٣٣,٣	٤	%١٩

جدول (٢١) المقارنة بين دراستي والدراسة المجراة لدراسة تأثير التمنيع على الحمل

٥-التوصيات

- ١) ضرورة الكشف عن الأضداد اللانظامية خلال الحمل وتحديد نوعها وعيارها في حال إيجابية الكشف للتدبير والمتابعة.
- ٢) ضرورة الكشف عن الأضداد اللانظامية قبل إعطاء الوقاية بالـ Anti-D بعد الولادة للنساء سلبيةات RHD اللواتي أنجبن أطفالاً إيجابيين RHD لأنه لا داعي لإعطاء ANTI-D للنساء المحسسات (نسبة النساء المحسسات ٢٥%) .
- ٣) ضرورة التوعية الشديدة على إعطاء ANTI-D بعد كل ولادة أو إسقاط (نسبة عدم إعطائها ٣٨,١%) .
- ٤) ضرورة الكشف عن الـ Du لكافة المتبرعين سلبين الـ RH (نسبة فشل الوقاية مع قصة نقل دم ٤,٨%)
- ٥) ضرورة تحديد الجرعة والتأكد من كفايتها (فشل الوقاية رغم الإعطاء لدى ٥٧,١% من المجموعة المحسسة و ١٤,٧% كانت الجرعة التقليدية غير كافية وتم تعديلها عند المجموعة غير المحسسة).
- ٦) ضرورة مراقبة المولود بعد الولادة بإجراء كومبس المباشر وفي حال إيجابيته يراقب بالخضاب والبيليروبين.

المراجع

- 1-Koelewijn JM ,Vrighotte TG, Van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, Other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. Transfusion. 2008 ; 48:941-52.
- 2-DUPRA AR, Morrison Jc, Martin JK jr-clinical application of the Kleihauer Betke test , WWW.Pubmed, 2003.
- 3-Zhang CG, Wang H. Immune hemolytic diseases caused by irregular antibodies and its research advance in clinic 2010 Jun; 18(3):825-8.
- 4-Urbaniak SJ, Greiss MA. RHD haemolytic disease of the fetus and the newborn. Blood Rev. 2000; 14:44-61.
- 5-Eder AF. New information on long-standing controversies. update on HDFN: Immunohematol. 2006; 22(4):188-95.
- 6-Kumar S, Regan F; Management of pregnancies with RHD alloimmunisation. BMJ. 2005 May 28; 330(7502):1255-8.
- 7-Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of RH hemolytic disease of the newborn in the United States . JAMA. Jun 26 1991; 265(24):3270-4.
- 8-Pregnancy (rhesus negative women) routine anti-D, NICE Technology Appraisal (August 2008).
- 9-Bowman JM. Hemolytic disease (erythroblastosis Fetalis). In: Creasy RK, Resnik R. Maternal-fetal medicine. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1999; 736-767.
- 10-Moise KJ. In: Creasy RK, Resnik R. Hemolytic disease of the fetus and newborn. Maternal-fetal Medicine: Principles and practice. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2008:477-503.
- 11- Koeng JM. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. In: Christensen R, ed. Hematologic problems of the neonate. Philadelphia, pa: WB Saunders; 2000:185-207.

- 12-Luchtman-Jones L,Schwartz AL,Wilson DB.The blod and hematopoietic system.In:Fanaroff AA,Martin RJ,eds.Neonatal-perinatal Medicine-Diseases of the fetus and Infant . Vol 2.8thed.st.louis,MO:Mosby;2006:1287-1356.
- 13-Gruslin AM,Moore TR.In:Martin R,Fanaroff A,Walsh M,eds.Erythroblastosis Fetalis.Neonatal-Perinatal Medicine.9th ed.philadelphia,Pa:Mosby Elsevier;2011.
- 14-Van der Schoot CE,Tax GH,Rijnders RJ,et al.prenatal typing of RH and Kell blood group system antigens:the edge of a watershed .Transfus Med Rev.Jan 2003;17:31-44.
- 15-Reid ME and Lomas-Francis C.The Blood Group Antigen facts Book.Second ed.2004,Newyork;Elsevier Academic press.
- 16-Wiener Cp,and Widness JA.Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia . American Journal of Obstetrics and Gynecology.1996 174:547-55.
- 17-Bianchi DW,Romero R.Biological implications of bi-directional fetomaternal cell traffic :a summary of a National Institute of child Health and Human Development-sponsonred conference.J Matern Fetal Neonatal Med 2003;14:1213.
- 18-LO YM,Lau TK,chan LY,et al.Quanatitative analysis of the bidirectional Fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA,Clinchem 2000;46:1301.
- 19-de ALmeido V,Bowman JM.Massive Fetomaternal hemorrhage:Manitaba experience. ObstetGynecol 1994;83:323.
- 20-Leduc L,Moise KJ Jr,Cano LE. Fetoplacental blood volume estimation in pregnancies with RH alloimmunization. Fetal Diagn Ther 1990;5:138.
- 21-Nicolaides KH,Clewell WH,Rodeck CH.Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis Fetalis.Am J Obstet Gynecol 1987;157:50.
- 22-Sebring ES,Polesky HF.Fetomaternal hemorrhage:incidence rick Factors, time OF occurrence,and clinical effects Transfusion 1990;30:344.
- 23-Rubod C,Derulle P,Le Goueff F,et al.Long-term prognosis For infants after massire Fetomaternal hemorrhage.ObstetGynecol 2007;110:256.

- 24-Giocoia Gp.Serere Fetomaternal hemorrhage:areview.Obstet GynecolSurv 1997;52:372.
- 25-KLEIH AUERE,BRAUN H,BETEK [Dem onstration of Fetal hemoglobin in erythrocytes of ablood smear] Klin Wochenschr 1957;35:637.
- 26-Salim R,Ben-Shlomo I,Nachum Z,et al,The incidence of large Fetomaternal hemorrhage and the Kleihauer-Betke test .ObstetGynecol 2005;105:1039.
- 27-Dziegian MH ,Nielsen LK,Berkowicz A.Detecting Fetomaternal hemorrhage by Flow-cytometry.CurrOpinHematal 2006;13:490.
- 28-Zizka Z,Fait T,Belosovicova H,et al.ABO Fetomaternal compatibility poses arisk for massive Fetomaternal transplacental hemorrhage.ActaObstetGynecol Scand 2008;87:1011.
- 29-Bowman JM.Controversies in RH prophylaxis.Who needs RH immune globulin and when should it be given ?Am J ObstetGynecol 1985;151:289.
- 30-Bowman JM.The Prevention og RH immunization.Transfus Med Rev 1988;2:129.
- 31-Centers for Disease Control(CDC).Lack Of transmission of human immuno deficiency virus through RHCD immune globulin(human).MMWR Morob Mortal Wkly Rep 1987;728.
- 32-Moise KJ Jr,Management of rhesus alloimmunization in pregnancy.ObstetGynecol 2002;100:600.
- 33-Maayan-Metzger A,Schwartz T,Sulkest,Merlob P.Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis.Arch Dis child Fetal Neanatal Ed 2001;84:60.
- 34-Kumpel BM.On the immunologic basis of RH immune globulin (anti-D)prophylaxis,Transfusion 2006;46:1652.
- 35-Kumpel BM.On the mechanism of tolerance to the RHD antigen mediated by passive anti-D (RHD prophylaxis).Immonol lett 2002;82:67.
- 36-Royal College Of Obstetricians and Gynaecologist . Green top guidelines. Anti-D immunoglobulin for RH prophylaxis.RCOG,London,2002.

- 37-Fung Kee Fung K,Eason E,Crane J,et al. prevetntation of RH allo immunization. J Obstet Gynaecol can 2003;25:765.
- 38-Sliva,M(Ed).Standards For blood banks and transfusion services.24th ed.American Association of blood Banks .Bethesda,MD,2006.
- 39-prevention of RHCD alloimmunization.American college of Obstetricians and Gynecologists practice Bulletin No 4.Washington,DC1999.
- 40-Bowman JM,Chown B,Lewis M,Pollock JM.RH iso immunization during pregnancy:antenatal propghylaxix.Can Med Assoc J 1978;118:623.
- 41-Robson SC,Lee D,Urbaniak S.Anti-D Immunoglobulin in RHD prophylaxis. Br J ObstetGynaecol 1998,129.
- 42-Ronillac-Le Sciellour C,puillandre P,Gillot R,et al.Large-Scale Pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA From RHD-negative pregnant women.MolDiagn 2004;8;23.
- 43-Clausen FB,Christiansen M,Steffensen R,et al.Report of the First nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D(negative) pregnant women to ascertain the require ment for antenatal RHD prophylaxis. Transfusion 2012;52:752.
- 44-Wikman AT,Tiblad E,Karlsson A,et al.Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy.ObstetGynecol 2012;120:227.
- 45-Ramsey G,College of American pathologists Transfusion Medicine Resource committee.Inaccurate doses of RHD immune globulin after rh- incompatible fetomaternal hemorrhage:survey of laboratory practice.Arch Pathol Lab Med 2009;133:465.
- 46-Samson D,Mollison PL.Effect on primary RH immunization of delayed administration of anti-RHD.Immunology 1975;28:349.
- 47-Urbaniak SJ.The scientific basis of antenatal prophylaxis.Br J ObstetGynacol 1998;105 Suppl 18:11.

48-Jones ML,Wray J,Wight J,et al.A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for rhesus-negative women who are pregnant.BJOG 2004;111:892.

49-Yap PL.Viral transmission by blood products:aperspective of events covered by the recent tribunal of enquiry into the Irish blood Transfusion Board.Ir Med J 1997;90:84,86,88.

50-Wiese M,Berr F,Lafrenz M,et al.Loww frequency of cirrhosis in a hepatitis c (genotype 1b)single-source outbreak in germany:a 20-Year multi center study.Hepatology 2000;32:91.

51-Irregular antibody testing during pregnancy in Tunisia:

Clinical study of 5369 women. Transfus Clin Biol.2012 Apr;19(2):64-73.

52-Sangeeta Pahuja, Santosh Kumar. The prevalence of irregular erythrocyte antibodies among antenatal women in Delhi.blood Transfus.2011 October;9(4):388-393.21.

53- Jophy Varghese,Mary P.Red cell alloimmunization among antenatal women attending atertiary care hospital in south India Chacko , Indian J Med Res .2013 July; 138(1):68-71.

المراجع العربية.

٥٤- رسالة الدكتور أيمن ناصر والدكتور عبد الرزاق العطار .

