



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL

İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**RH İMMÜNİZASYONU NEDENİ İLE TAKİPLİ
GEBELİKLERİN PERİNATAL VE POSTNATAL
SONUÇLARI**

Dr. Öznur Yarış

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

RH İMMÜNİZASYONU NEDENİ İLE TAKİPLİ
GEBELİKLERİN PERİNATAL VE POSTNATAL
SONUÇLARI

Dr. Öznur Yarış

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Oya Demirci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

TEŞEKKÜR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde uzmanlık eğitimim sürecinde emeklerinden dolayı;

Başhekimimiz Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Asistanlığımın başlangıcındaki eğitim sorumlularımız Doç. Dr. Mustafa Eroğlu'na, Doç. Dr. Sadık Şahin'e,

Asistanlığımın ilk günlerinden bugüne dek, bilgi ve deneyimlerini her zaman büyük bir sabır ve özveriyle bizlerle paylaşan, hekimliği kadar iletişim becerileri ve insanlığıyla da bizlere örnek olan, engin mesleki bilgisi ve enerjisiyle hepimizin hayranlık duyduğu, aynı zamanda tez danışmanım ve eğitim sorumlumuz da olan sevgili hocam Doç. Dr. Oya Demirci'ye,

Uzmanlık eğitimim sürecinde klinik ve cerrahi branşlarda birlikte çalıştığımız üzerimde emeği bulunan hastanemizin tüm hocaları ve uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Zeynep Kamil Ailesinin hemşire, anestezi ekibi ve tüm personellerine,

Her zaman destekleriyle yanımda olan, çalışma ve keşfetme azmiyle ilham kaynağım, en yakın arkadaşım, kardeşim İlknur Bilgeç'e,

Tüm eğitim hayatım ve zorlu asistanlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan, en büyük desteğim, sevgili eşim Efe Yarış'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan biricik annem ve babama,

Teşekkürlerimle...

Öznur Yarış

İstanbul - 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR	V
TABLolar	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. FETAL ANEMİ TANIMI VE ETİYOLOJİSİ.....	3
2.2. RHD HEMOLİTİK HASTALIĞININ TANIMI VE TARİHÇESİ	5
2.2.1. Rh Sistemi Özellikleri ve Terminoloji	6
2.2.2. Rh(D) Alloimmunizasyon Patofizyolojisi	7
2.3. GEBELİKTE RH İMMUNİZASYONUNUN ÖNLENMESİ.....	10
2.4. ALLOİMMUNİZE GEBELİĞİN YÖNETİMİ	12
2.4.1. Paternal Zigosite ve Fetal Antijen Tayini	13
2.4.2. Maternal Anti-D Titre Takibi.....	13
2.4.3. Fetal Riskin Belirlenmesi.....	14
2.4.3.1. Amniotik Sıvının Spektral Analizi.....	15
2.4.3.2. Fetal Kan Örneklemesi.....	17
2.4.3.3. MCA PSV Tabanlı Yaklaşım.....	17
2.5. FETUS VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON TEDAVİSİ	20
2.5.1. Hasta Seçimi.....	20
2.5.2. Transfüze Edilecek Kanın Özellikleri.....	21
2.5.3. İntrauterin Transfüzyon İşlemi.....	21
2.5.4. Sonraki İntrauterin Transfüzyon Zamanının Planlanması	24
2.5.5. İşleme Bağlı Komplikasyonlar.....	24
2.5.6. Maternal,Perinatal ve Neonatal Sonuçlar.....	26
2.6. ANEMİ RİSKİ TAŞIYAN FETÜSÜN DOĞUM ZAMANININ PLANLANMASI.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
5. BULGULAR.....	32
6. TARTIŞMA.....	40
7. SONUÇ	46
8. KAYNAKÇA	47
9. ÖZGEÇMİŞ	56
10. EKLER.....	56



KISALTMALAR

FYHH	: Fetüs ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı
IUFÖ	: İntrauterin fetüs ölümü
IVIG	: intravenöz immünglobulin
İUT	: İntrauterin transfüzyon
İU	: İternasyonel ünite
MCA	: Middle cerebral artery
MCA PSV	: Middle cerebral artery peak systolic velocity
MoM	: Multiple of the median
Rh	: Rhesus
SS	: Standart sapma
YYBÜ	:Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR

Tablo 1. Fetal hemoglobinin gestasyonel yaşa göre referans değerleri (9).....	3
Tablo 2. Fetal anemi etiyolojisi (9)	4
Tablo 3. Olguların demografik ve klinik özellikleri.....	32
Tablo 4. MCA PSV değerlendirilmesi ile ilgili geçerlilik ölçütleri	34
Tablo 5. İUT işlemi uygulanan olguların demografik ve klinik özellikleri	35
Tablo 6. İntrauterin transfüzyon işlemi sonrası neonatal sonuçlar.....	36
Tablo 7. İntrauterin transfüzyon işleminde gelişen komplikasyonlar	37
Tablo 8. İUT işlemine bağlı komplikasyon gelişmeyen ve komplikasyon gelişen olguların karşılaştırılması	38
Tablo 9. İUT işlemi uygulanan olgularda hidrops bulgusuna göre sağ kalım oranlarının karşılaştırılması	39

ÖZET

Amaç: 2014-2020 yılları arasında Rh immunizasyonu nedeni ile hastanemiz perinatoloji kliniğinde fetal orta serebral arter pik sistolik akım hızı (MCA PSV) ölçümleriyle takipli gebeliklerin perinatal ve postnatal sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonuçlara etki eden faktörleri belirlemektir.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Ocak 2014- Aralık 2020 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Kliniğinde İndirekt Coombs pozitifliği nedeniyle takipli tüm gebelikler retrospektif olarak incelendi. Alloimmunizasyon riski bulunan duyarlı gebelerde İndirekt Coombs testinde 1/16 antikor titresine ulaşıldığında ve aşıldığında MCA PSV değerlendirmelerine başlandı. Ölçümlerde orta-şiddetli anemi riski için 1.5 MoM değeri sınır olarak kabul edildi. Hastanemiz dışındaki merkezlerde doğum yapan, Rh dışı alloimmunizasyon olguları ve bunlara bağlı gelişen fetal anemi nedeniyle takipli veya bu nedenlerle intrauterin transfüzyon (İUT) işlemi uygulanan gebelikler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza katılan Rh immunizasyonu mevcut tüm gebelerde MCA PSV testinin orta-şiddetli fetal anemi tanısında duyarlılık, özgüllük, yanlış pozitiflik oranları incelendi. MCA PSV değerlendirmelerinde orta-şiddetli fetal anemi saptanmayan olgular doğuma kadar periyodik MCA PSV doppler değerlendirmeleri ile takip edildi. MCA PSV değerlendirmelerinde orta-şiddetli fetal anemi saptanan olgularda ise fetal kan örneklemeleri ile anemi doğrulandı ve İUT uygulandı. İntrauterin transfüzyon ile tedavi edilen olguların ultrasonografide hidrops bulguları, transfüzyon işlemi öncesi MCA PSV değerleri, işlem öncesi hematokrit değerleri, transfüzyon miktarları, işlem sonrası hematokrit değerleri, işleme bağlı komplikasyonlar, fetal neonatal ölüm oranları ve yenidoğan verileri değerlendirildi. İntrauterin transfüzyon uygulanan olgular için işleme bağlı gelişen komplikasyonlar; işlem sonrası 7 gün içerisinde gelişen erken membran rüptürü, preterm eylem ve intrauterin enfeksiyon, işlem sonrası ilk 24 saatte gelişen fetal distres nedeniyle yapılan acil sezaryen, işlem sonrası fetal ve neonatal ölüm olarak sınıflandırıldı. İntrauterin transfüzyon işlemine bağlı komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gebeler; hidrops olan ve hidrops olmayan olgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 112 gebeden 84'ü MCA PSV ölçümleri 1.5 MoM sınır değerinin altında olması nedeniyle doğuma kadar periyodik olarak Doppler Ultrasonografi ile izlendi ve invaziv işlem yapılmadı. MCA PSV değeri 1.5 MoM ve üzerinde tespit edilen 28 gebeden 35 haftanın üzerinde olan 8'inde doğum indüksiyonu başlatıldı, 18

gebeye İUT işlemleri uygulandı, 2 gebe İUT işlemine hazırlık aşamasında fetal distres ve spontan prematür eylem nedeniyle acil olarak doğurtuldu. Doğum indüksiyonu uygulanan 8 yenidoğanın 4'ünde, doğum sonrası kordon kanından çalışılan hemogramda neonatal kan transfüzyonunu gerektirecek anemi bulguları izlendi, diğer 4'ü doğumda anemik değildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yalnızca 2'sinin doğum öncesi MCA PSV ölçümü 1.5 MoM'un altında olmasına rağmen yenidoğanın göbek kordonundan çalışılan ilk hemogramda anemi saptandı ve neonatal transfüzyon uygulandı. Olgular 38. Gebelik haftasıdaydı. Çalışmamızda 1.5 MoM sınır değeri olarak alınarak MCA PSV Doppler ultrasonografi ölçümleri %92.31 duyarlılık, %95.34 özgüllük, %4.65 yalancı pozitiflik oranlarıyla orta-şiddetli anemiyi saptadı. Gebelik yaşı 35 haftadan küçük hastalarda %100 duyarlılık ve %100 özgüllük saptandı. Gebelik yaşı 35 haftadan büyük hastalarda ise %66.67 duyarlılık ve %94.74 özgüllük, %5.26 yalancı pozitiflik oranı saptandı.

İntrauterin transfüzyon işlemi uygulanan 18 hasta ve 42 işlem sonrası neonatal sağkalım oranı %61,11 olarak bulunmuştur. Perinatal ölüm oranı her işlem için %16,67 ve komplikasyon oranı %21,43' tür. İntrauterin transfüzyon işlemine bağlı komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gebeler arasında demografik ve klinik veriler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hidrops olan ve olmayan hastalar arasında sağ kalım oranları, perinatal ölüm ve işleme bağlı gelişen komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Rh immunizasyonuna bağlı fetal aneminin taramasında MCA PSV Doppler ölçümlerinin kullanılması girişimsel işlem sayısını azaltan güvenilir bir tarama yöntemidir. Merkezimizin 6 yıllık verileri incelendiğinde bu yöntem kliniğimizde deneyimli personelce literatürle benzer başarı oranlarıyla kullanılmıştır. Çalışmamızda Rh immunizasyonu nedeniyle oluşan fetal anemi tedavisinde İUT uygulanan fetüslerde komplikasyon oranları literatürden daha yüksek bulunmuştur. Komplikasyon gelişen hastalar gelişmeyenlerle demografik, klinik veriler ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılmış, anlamlı fark saptanmamıştır. Hidrops olan ve olmayan gruplar arasında sağ kalım ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda İUT uygulanan kısıtlı olgu sayısının yoğunluklu olarak erken gebelik haftasında olması, başvuru anında ileri derece anemi ve hidrops mevcut olması sağ kalımı azaltan komplikasyon oranını artıran etkenler olarak değerlendirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: İndirekt Coombs, fetal anemi, MCA PSV

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the perinatal and postnatal outcomes of pregnancies with Rh immunization that were followed and treated with fetal middle cerebral artery peak systolic flow velocity (MCA PSV) measurements in the perinatology clinic of our hospital between 2014-2020.

Material and Method: In our study, pregnant women with positive indirect coombs test results were determined from the hospital database between January 2014 and December 2020. In our clinic, 1/16 is accepted as the critical value in the Indirect Coombs test in order to start further examination in alloimmunized pregnant women. Those who were followed up with MCA PSV measurements that exceeded the limit value in antibody screening test and gave birth in our hospital were determined and included in our study. Alloimmunization cases due to reasons other than Rh immunization were not included in our study. The sensitivity, specificity, and false positivity rates of the MCA PSV test in the diagnosis of moderate to severe fetal anemia were examined. Patients were grouped according to the 1.5 MoM cut-off value to predict moderate to severe anemia according to the MCA PSV measurement results. In measurements below 1.5 MoM, patients were evaluated with periodic doppler ultrasonography and no invasive procedure was performed. For measurements above 1.5 MoM, induction of labor or invasive procedures were applied considering the gestational age. In fetuses treated with intrauterine transfusion, hydrops signs in ultrasonography, MCA PSV values before transfusion, hematocrit values before the procedure, transfusion amounts, post-procedure hematocrit values, procedural complications, fetal neonatal mortality rates and newborn data analyzed. Cases with and without complications related to intrauterine transfusion; hydropic and nonhydropic cases were compared.

Results: In our study, the MCA PSV measurements of 84 of 112 fetuses were below 1.5 MoM, they were followed up with periodic Doppler ultrasonography until delivery and no invasive procedure was performed. Labor induction was initiated in 8 of 28 pregnant women who were found to have MCA PSV values of 1.5 MoM and above and who were above 35 weeks. Intrauterine transfusion (IUT) was performed on 18 fetuses. Two pregnant women had emergency cesarean section due to fetal distress and spontaneous premature labor in preparation for IUT procedure. In 4 out of 8 newborns who underwent labor induction, anemia findings that would require neonatal blood transfusion were observed in the hemogram studied from the cord blood after delivery. The other 4 were not anemic at birth. In 2 fetuses, although prenatal MCA PSV was below 1.5 MoM, anemia was found in the umbilical cord blood of the newborn and neonatal transfusion was needed, the cases were at 38 weeks of gestation. MCA

PSV Doppler ultrasonography measurements were determined as 1.5 MoM threshold value and detected moderate-severe anemia with 92.31% sensitivity, 95.34% specificity, 4.65% false positivity rates. In patients less than 35 weeks gestational age, 100% sensitivity and 100% specificity were found. In patients whose gestational age is older than 35 weeks, 66.67% sensitivity, 94.74% specificity and 5.26% false positive rate were found. Neonatal survival rate was found to be 61.11% after 18 patients and 42 procedures who underwent intrauterine transfusion. Perinatal mortality rate is 16.67% for each procedure and the complication rate is 21.43%. There was no significant difference in demographic and clinical data between fetuses with and without complications due to intrauterine transfusion. There was no significant difference between hydrops and non-hydrops fetuses in terms of survival rates, perinatal death and procedural complications.

Conclusion: Using MCA PSV Doppler measurements as a screening test in fetal anemia due to Rh immunization is a reliable screening method that reduces the number of invasive procedures. When the 6-year data of our center was examined, this method was used by experienced personnel in our clinic with success rates similar to the literature. In our study, complication rates in fetuses who underwent IUT in the treatment of fetal anemia caused by Rh immunization were found to be higher than in the literature. Complicated fetuses were compared with those who did not develop in terms of demographic, clinical data and laboratory findings, and no significant difference was found. There was no significant difference in survival rate and complications between the groups with and without hydrops. In our study, the limited number of patients who underwent IUT was mostly in the early gestational week. Early gestational week during the procedure, the fact that advanced anemia and hydrops have already developed at the time of admission are factors that increase the rate of complications that decrease the survival rate. In order to increase survival rates and success in treatment, patients should be followed up earlier.

KEYWORDS: Indirect Coombs, fetal anemia, MCA PSV

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde Rhesus (Rh) negatif gebelere anti-D immün globulin profilaksisinin antepartum ve postpartum uygulanması immunizasyon olasılığını azaltmış olsa da hala duyarlı kadınların %0,1 ile %0,2'sinde, bu protokollerin uygulamasındaki başarısızlık, spontan aşılama ve doğum anında büyük fetomaternal kanama vakalarında dozun yetersiz kalması nedeniyle immunizasyon geliştirmektedir ve Rh uygunsuzluğu fetal aneminin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. (1).

Alloimmünize gebeliklerin antikor takiplerinde kritik titreye ulaşıldığında veya bu düzey aşıldığında ileri inceleme yapmak gerekir. 2000 yılında Mari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anemi riski olan 111 fetusun hemoglobin düzeyini kordosentez ve MCA PSV ölçümü ile değerlendirerek normal Hb düzeyine sahip 265 fetusla karşılaştırmıştır (2). MCA PSV eşik değeri olarak 1.5 medyanın katı (MoM) , şiddetli fetal anemi için hemoglobin 0.55 MoM sınır olarak kabul ettikleri çalışmada MCA PSV ölçümlerinin şiddetli fetal anemi için duyarlılığı %100 , yalancı pozitiflik oranı %12 olarak saptanmıştır (2). 2009 yılında, Pretlove ve arkadaşları fetal anemi için MCA Doppler ölçüm çalışmalarının tanısal değeri üzerine 1639 katılımcı ile yirmi beş çalışmanın dahil olduğu bir meta analiz yayınlamıştır (3). Bu meta analizde MCA PSV için 1.5 MoM eşik değer kabul edilmiştir. Şiddetli fetal anemi, iki grup olarak hemoglobin değerinde 0.55 MoM eşik değer veya olması gereken hemoglobin değerlerinin 5 standart sapma (-5 SS) ve altı kabul edilerek değerlendirilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Şiddetli aneminin saptanmasında %75,5'lik bir duyarlılık ve %90,8'lik bir özgüllük bildirilmiştir (3). Yapılan çalışmalarda MCA PSV ölçümünün tarama testi olabilecek kadar iyi olduğu kanıtlanmıştır (3).

Günümüzde, invaziv prosedürler olan ve işleme bağlı fetal ölüm riski bulunan kord kan örnekleme veya amniosentez uygulanarak Delta OD450 ile bilirubin düzeyinin belirlenmesi fetal anemi tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Fetal anemi taramasında noninvaziv olarak doppler ultrasonografi ile fetal orta serebral arter pik sistolik akım hızının (MCA PSV) kullanımı standart yöntem haline gelmiştir. 16 hafta gibi erken gebelik haftalarından itibaren MCA PSV değerlendirmelerine başlanabilir. İlerleyen gebelik haftalarında kardiyak outputtaki fizyolojik artış nedeniyle MCA PSV değerleri gebelik yaşı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (4). MCA PSV

değerlendirmesinin fetal anemi tanısındaki yanlış pozitifliklerin sayısı 35. gebelik haftasını takiben artar (5). Yapılan çalışmalarda 35 haftadan sonra tek ölçüm yerine MCA-PSV trendlerinin kullanılmasının yanlış pozitiflik oranını %5'in altına düşürebileceği bildirilmiştir (5).

MCA PSV değerinin gebelik yaşına göre 1.5 MoM ve üzerinde olması, fetal kan örnekleme ve transfüzyon açısından değerlendirmeyi gerektirir. Fetal kan örneklemeinde, fetal hematokrit %30'un altında veya hemoglobin değeri gebelik yaşına göre beklenen düzeyin 2 standart sapma altında ise intrauterin transfüzyon endikasyonu mevcuttur. Anemi derinleşip hidrops gelişmeden transfüzyon yapılması daha iyi sonuçlar verir. Günümüzde fetal anemi tedavisinde intrauterin fetal transfüzyon ile perinatal sağ kalım oranları %90'ın üzerine çıkarılmıştır. Hidrops mevcut olduğunda dahi sağ kalım oranları %80'e varmaktadır (6,7). Fetal yapıların immatür olması nedeniyle 18. gebelik haftasından önce teknik zorluklar fazladır, 35. haftadan sonra ise intrauterin fetal transfüzyon doğum ve postnatal transfüzyonla karşılaştırıldığında daha risklidir. Bu nedenle intrauterin fetal transfüzyon 18-35. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır. Gebeliğin 35. haftasından sonra, MCA PSV ölçümleri 1.5 MoM ve üzerinde olduğunda fetal kan örnekleme ve intrauterin transfüzyon uygulanmadan doğum tercih edilmektedir (8).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL ANEMİ TANIMI VE ETİYOLOJİSİ

Fetal kan örneklemesinde elde edilen hemogloblin düzeyi gebelik yaşına göre olması gereken hemogloblin değerinin 2 SS ve altındaysa fetal anemi olarak kabul edilir. Gestasyonel yaşa göre belirlenen fetal hemogloblin konsantrasyonları için referans aralıkları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Fetal hemogloblinin gestasyonel yaşa göre referans değerleri, g/dL (9)

	MULTIPLES OF MEDIAN (MoMs)				
GESTAYONEL HAFTA	1.16	1.00	0.84	0.65	0.55
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38	15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40	16.0	13.8	11.6	9.0	7.6

Fetal anemi hafif (MoM 0.83-0.65), orta (MoM 0.64-0.55) ve şiddetli (MoM <0.55) olmak üzere gebelik yaşına göre medyan katları (MoM) şeklinde ifade edilen hemogloblin değerlerine göre gruplandırılmaktadır. Hidrops fetalis, hemogloblin değerleri 5 g/dL'nin üzerindeki fetüslerde çok nadir olarak görülmekle birlikte anemi derinleştikçe hidrops fetalis tablosu gelişebilir ve fetal ölüme ilerleyebilir (10). İlerleyen gebelik haftasıyla birlikte fetal hemoglonin konsantrasyonu da fizyolojik olarak artış göstermektedir. Fetal anemi %30 hematokrit değeri sınır kabul edilerek tanımlandığında da gebelik haftasına göre hemogloblin değerlerini kullanmakla yaklaşık olarak aynı düzeyde güvenilir ve rutinde kullanılabilir (4).

Fetal aneminin nedenleri immün; enfeksiyöz, kalıtsal ve diğer sebepler olarak sınıflandırılır. Parvovirüs B19 gibi konjenital enfeksiyonlar, Asya toplumlarında α 4-talasemi, Blackfan Diamond ve Fanconi anemisi gibi eritrosit üretim bozuklukları, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği ve pirüvat kinaz eksikliği gibi eritrosit enzim defektleri, hereditör sferositoz ve eliptositoz gibi yapısal eritrosit anomalileri, maternal kanama ve lösemi gibi myeloproliferatif hastalıklar fetal aneminin nedenleridir.

Tablo 2. Fetal anemi etiyolojisi (9)

İmmün	Eritrosit Alloimmünizasyonu
	Rhesus
	Atipik Antijenler
Enfeksiyöz	Parvovirüs
	Sifiliz
	CMV
Kalıtsal	Toxoplazma
	Lizozomal depo hastalıkları (Gaucher hastalığı, mukopolisakkaridoz tip VII, Niemann-Pick hastalığı)
	Fanconi anemisi
	Blackfan-Diamond anemisi
	Pirüvat kinaz eksikliği
	G6PD eksikliği
	Alfa-talasemi
Diğer	Fetomaternal kanama
	Anöploidi
	Maternal edinsel kırmızı hücre aplazisi
	TTTS, ikiz anemi polisitemi sekansı

CMV, sitomegalovirus; G-6-PD, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz; TTTS, ikizden ikize transfüzyon sendromu.

Anemi gelişmekte olan fetus için artık nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden bir durum olmaya devam etmektedir. Fetal aneminin en sık nedeni eritrosit alloimmünizasyonudur. Fetüste babadan kalıtılan ve annenin sahip olmadığı bir kan grubu antijeni mevcutsa, gebelik sürecinde veya doğumda fetomaternal kanama

yoluyla maternal immün reaksiyon oluşabilir. Geçirilmiş kan transfüzyonu sonucunda da immün reaksiyon oluşabilir. Imm n reaksiyon sonucu maternal antikorların oluşmasına alloimmunizasyon denir. Maternal antikorlar, değişen miktarlarda transplasental geçiş sonrası fetal dolaşıma katılarak fetal eritrositlerin yıkımına neden olmaktadır. Ciddi hemoliz ve ekstramedüller hematopoez sonucu immatür çekirdekli fetal ve neonatal eritrositlerin aşırı üretimi ve dolaşımdaki varlığı eritroblastozis fetalis olarak adlandırılmıştır. Ekstramedüller hematopoez ve fetal eritrositlerin retiküloendotelyal klirensi ile fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı tablosu oluşur. Maternal immün cevaba bağlı olarak fetal hemoliz ve fetal anemi derinleştiğinde kalp yetmezliği, hidrops fetalis gelişimi ve fetal ölüm meydana gelebilir. Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olan, fetal neonatal transfüzyon gereksinimi oluşturan Rh alloimmunizasyon vakalarına çoğunlukla D antijeninin uyumsuzluğu neden olmaktadır.

Günümüzde Rh D alloimmunizasyonunun önlenmesinde anti-D immün globülin kullanımı, fetal anemi tanısında doppler ultrasonografi çalışmaları ve ileri fetal aneminin intrauterin transfüzyon ile tedavi edilmesinin ardından bu hastalığın sıklığı ve seyri önemli ölçüde değişmiştir. Anemik fetüslerde intrauterin transfüzyon uygulaması sayesinde sağ kalım oranı %90'ı geçmektedir, fetal hidrops durumunda dahi %80'e varan sağ kalım oranları görülmüştür (11).

2.2. RH D HEMOLİTİK HASTALIĞININ TANIMI VE TARİHÇESİ

Tarihte ilk kez 1930'lu yıllarda ikterus gravis neonatarum, hemolitik anemi ve hidrops fetalis tanımlamalarının aynı hastalığı aیت bulgular olduğu anlaşılmıştır. Tüm bu tablo eritroblastozis fetalis olarak tanımlanmıştır. Bir patolog olan Ruth Darrow kernikterus nedeniyle bebeğini kaybetmesinin ardından 1938 yılında, Rh(D) hemolitik hastalığı patogenezi hakkında anne ve fetüs arasında antikor- antijen ilişkili teorisini ortaya koymuştur. Bu teoride fetal hemoglobin immünolojik olarak erişkinlerden farklı yapıda, antijen olarak kabul edilmiştir. Fetal hemoglobinin maternal dolaşıma karışması immün reaksiyonu başlatır, duyarlılaşma gelişebilir ve üretilen antikorlar transplasental geçişle fetal eritrositlerin hemolizine neden olabilir. Ruth Darrow hemolitik hastalığın patogenezi doğru tanımlamış olsa da fetal hemoglobin doğru antijen değildir (12). Levine ve Stetson 1939 yılında, antijenin paternal kaynaklı,

annede bulunmayan ve yabancı olduğu fetal eritrosit aglutinojenleri olduğunu savunmuşlardır. Ardından, 1940 yılında Landsteiner ve Wiener ‘Rhesus’ türü maymunlara ait eritrosit antiserumlarının, insan eritrosit örneklerinin %85’ini aglutine ettiğini %15’inde ise aglutinasyon yapmadığını tesbit ederek, Rh sistemini tanımlamanın ilk adımlarını atmışlardır. Ardından 1941 yılında Rh(D) antijeni Levine tarafından tanımlanmıştır. Alloimmunizasyonun temel patofizyolojisinin fetomaternal kanama olduğunu Chown tarafından 1954 yılında ortaya koyulmuştur. Chown fetal eritrositler ile maternal antikorlar arasındaki ilişkiyi göstermiştir (13).

Takip eden yıllarda Rh hemolitik hastalığını önlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Başta gönüllü erkekler üzerinde yapılan çalışmalarda anti-D antikorları ile duyarlılaşmanın ve Rh(D) hemolitik hastalığının önlenilebileceği gösterilmiş sonrasında da immunize olmamış kadınlar üzerinde kullanılmaya başlanmıştır. Anti-D immunoglobulin 1960’lı yıllardan beri kullanılmakta ve modern tıbbın başarısı olarak nitelendirilmektedir.

2.2.1. Rh Sistemi Özellikleri ve Terminoloji

Rh kan grubu sistemi, 1940 yılında Landsteiner ve Wiener tarafından tanımlanmıştır. Landsteiner ve Wiener rhesus türü maymunlara karşı oluşturulan tavşan serumunun, insan serum örneklerinin yaklaşık olarak %85’ini aglutine ettiğini bulmuşlardır. Bu serumu ‘Rh faktor’ olarak adlandırmışlardır. Aglutine olan eritrositleri, Rh pozitif olarak tanımlanmışlardır. Levine tarafından 1941 yılında Rh(D) antijeni tanımlanmıştır. Bugün Rh sistemi, 54 antijen içeren polimorfik bir sistemdir. Rh antijeni 1. kromozomun kısa kolundadır, RHD ve RHCE genleri tarafından kodlanır (14). Rh antijeninin toplumsal insidansı ırksal farklılıklar gösterir. En sık karşılaşılan Rh antijenleri: C, c, D, E ve e olarak adlandırılır. ‘d’ antijeni ise bulunamamıştır.

Fisher ve Race, bu antijenlerin 3 farklı antijenik yapı her iki gen allelinde olduğunu belirtmişlerdir (15,16). Bir Rh gen kompleksi, üç harf ile tanımlanır ve sekiz gen kompleksi oluşabilir: CDe, cde, cdE, CDE, cDE, Cde, CdE ve cDe. Genotipler gen komplekslerinin çiftleri halinde ‘CDe/cde’ şeklinde gösterilir. Toplumda bazı genotipler ve fenotiplerle daha sık karşılaşılır. Genotipler arasında CDe /cde ve CDe

/ CDe en sık karşılaşılanlardır. Beyaz ırkın %50'den fazlasında CcDe veya CDe fenotipi mevcuttur (17). CdE genotipi ise in vivo gösterilememiştir (18).

Derin fetal anemiye, fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olan, fetal neonatal transfüzyon gereksinimi oluşturan Rh alloimmünizasyon vakalarına çoğunlukla D antijeninin uyumsuzluğu neden olmaktadır. Bu nedenle Rh negatif tanımlaması D antijeninin mevcut olmadığını, Rh pozitif ise D antijeninin mevcut olduğunu ifade eder. Çoğu kişi Rh D pozitif veya negatiftir. Rh sisteminde 200'den fazla varyant D-antijeni tanımlanmıştır (19). Bunlardan Du antijeni günümüzde zayıfD olarak tanımlanmaktadır. ZayıfD pozitif olan hastalar nadir olarak anti-D antikorü üretebilmekte ve alloimmunizasyon meydana gelebilmektedir. Toplumda ikinci sıklıkta karşılaşılan antikorlar Lewis (a ve b) ve I antikorlarıdır. Bu antikorlar soğuk aglütinindir yani immünoglobulin M tipindedir. Fetüs ve yenidoğanın eritrositlerinde zayıf eksprese edildiği için eritroblastozis fetalise neden olmazlar. Kell antikorları ise eritroblastozis fetalis ile ilişkilidir. Genellikle, Kell alloimmünizasyonunun nedeni önceki kan transfüzyonlarıdır.

Rh uyumsuzluğu insidansı ırksal farklılıklar gösterir. Rh negatifliği prevalansı beyaz ırkta %15, Afrika kökenli Amerikan popülasyonda %5-8, Asya ve yerli Amerikan popülasyonda %1-2'dir. Beyaz ırkta Rh negatif bir kadının Rh pozitif bir erkek eşinin olma olasılığı yaklaşık %85'dir. Rh pozitif eşlerin ise %60'ı heterozigot ve %40'ı homozigot D lokusuna sahip olacaktır (20).

2.2.2. Rh D Alloimmunizasyon Patofizyolojisi

Rh antijeni hücre membranında iç kısımda bulunur, lipoprotein yapıdadır, proton veya katyon pompası gibi görev yapar. Membrandan geçen solit miktarını düzenler. Membran içi ATP'az ile etkileşimiyle hücre membran stabilitesini sağlar. Embriyonik dönemde, gestasyonun 38. günü itibariyle fetal eritrosit membranlarında RhD antijeni tesbit edilebilmektedir. Fetal eritrositler olgunlaştıkça RhD antijen yoğunluğu artar.

Rh alloimmunizasyonu gelişmesi için anne Rh D negatif iken fetüs Rh D pozitif olmalıdır, immun yanıt oluşturacak düzeyde Rh D pozitif eritrosit fetustan anne dolaşımına geçmelidir; 0,1 ml kadar az miktarda Rh pozitif fetal eritrosite tek bir

maruziyet ile duyarlılaşma gerçekleşebilir (21). Anne Rh antijenine sahip fetal eritrosit hücrelerine karşı anti-D antikor üretecek immün yanıt oluşturabilmelidir.

RhD alloimmünizasyonunda, fetal antijenlere ilk maruziyette maternal primer immün cevap zayıftır; üretilen antikorlar Ig M yapısındadır ve plasentayı geçemez. Sekonder immün yanıt geliştiğinde ise Ig G yapısında antikorlar üretilir. Sekonder yanıt daha az miktarda eritrosit maruziyeti ile gerçekleşebilir ve daha hızlıdır. RhD negatif annenin alloimmunizasyon sonrası oluşturduğu, sekonder yanıt ile üretilen IgG yapısında, özellikle IgG3 tipi antikorlar plasentadan fetal dolaşıma geçer. Bu antikorlar RhD pozitif fetal eritrositlerin aglütine olmalarını sağlarlar. Antikorlarla işaretli fetal eritrositler fetal dalakta makrofajlarca fagosite edilir ve hemoliz gerçekleşir (22). Hemoliz sonucunda fetal anemi ve fetal retiküloendotelial sistemin aktivasyonu meydana gelir. Fetal aneminin sebep olduğu doku hipoksisi ve asidoz sonucu medüller ve ekstrapmedüller hematopoez uyarılır. Artmış kardiyak output ve hiperdinamik döngü sonucunda kardiyak yüklenme belirtileri oluşmaktadır. Zamanla kardiyomegali gelişmektedir. Başlangıçta asidoz, 2,3-DPG düzeyinde artış ile kompanse edilmeye çalışılırken zamanla hepatosplenomegali ve portal hipertansiyon gelişir. Karaciğerin azalmış protein üretimiyle azalan vasküler kolloidal basınç sonucu fetal asit, hidrotoraks, skalp ödemi, plasentomegali gelişerek hidrops fetalis tablosu oluşmaktadır. Hiperdinamik kan döngüsü nedeniyle böbreklerde artmış glomerüler filtrasyon hızı ve fetal eritrositlerin hemolizi sonucu oluşan Hem ürünlerinin yarattığı osmotik etki polihidramnios tablosuna sebep olmaktadır. Oluşan plasentomegalinin etkisiyle uteroplasental kan akımı zamanla bozulur.

Doğum, fetomaternal kanama, indüklenmiş düşük, spontan düşük, parsiyel molar gebelik, ektopik gebelik, kordosentez, koryon villus örnekleme, perkütan fetal girişimler, amniyosentez, fetoskopi, eksternal sefalik versiyon, dekolman plasenta, abdominal travma, doğumda elle halas, uygunsuz kan transfüzyonu ve uygunsuz kök hücre transplantasyonu maternal RhD alloimmunizasyonunun nedenleridir (23). Maternal Rh D alloimmunizasyonu temelinde çoğunlukla transplasental fetomaternal kanama mevcuttur. Yapılan akım sitometri çalışmalarında genellikle her gebelikte yaklaşık olarak 0.1 ml fetüse ait eritrositin annenin dolaşımına karıştığı gösterilmiştir (24).

Fetomaternal kanamanın miktarı ve görülme sıklığı ilerleyen gebelik haftalarında daha fazladır. Doğum maternal immünizasyon riskinin en yüksek olduğu andır (23). Duyarlılaşmamış ve anti-D immünoglobulin profilaksisi almamış RhD negatif gebe bir kadının, fetüsün Rh D pozitif olduğu durumda doğumda immünize olma riski %16'dır. Bu olguların %2'si doğum zamanında immünize olacak, %7'si doğum sonrası 6. aya kadar immünize olacak; geri kalan %7'si immünize olacak ancak saptanabilir antikor üretimi sonraki gebelikte ortaya çıkacaktır (22). Duyarlılaşmamış ve anti-D immünoglobulin profilaksisi almamış Rh D negatif gebe bir kadının doğumda, Rh uyuşmazlığının yanı sıra fetüs ile AB0 uyuşmazlığı da mevcutsa, immünizasyon gelişme olasılığı %2'dir (25). ABO kan grubu uyumsuzluğuna göre farklı immunizasyon gelişme oranların varlığı, ABO grup uyumsuzluğu nedeniyle fetal eritrositlerin yıkılmasında ve maternal immünizasyon fırsatının sınırlandırılmasından kaynaklanır. Rh antijenleri güçlü immün yanıt oluşturma kapasitesine sahiptir. Oluşan antikor yanıtı; fetal eritrosit antijenlerinin immün yanıt oluşturma potansiyeli ve kişiden kişiye değişen immün yanıtın yanında maruz kalınan kan hacmine, kanama sıklığı ve ABO grup uyumuna göre belirgin değişiklik göstermektedir (26). Maternal antikor cevabı serolojik testlerde fetal Rh D pozitif eritrosit antijenleriyle temas sonrası 5. gebelik haftasında gösterilebileceği gibi, 15. gebelik haftasına kadar geç dönemde de gösterilemeyebilir (27). Sekonder immün yanıt sonucu gelişen maternal IgG tipi antikorlar plasentadan geçer, fetal eritrositleri yıkar, hemoliz gelişir; fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı ve hidropsa neden olabilir. Hidrops fetalis tablosu asit, plevral ve perikardiyal efüzyon, fetal cilt ödemi bulgularından en az ikisinin olması olarak tanımlanır. Hidrops fetalis şiddetli anemiye gösterir ve genellikle fetal hemoglobin değerinin 5 g/dL ve altında olduğu durumlarda ortaya çıkar (28). Gebelik haftasına göre beklenen hemoglobin değerinden en az 7 g/dL daha az olduğu durumlarda da hidrops fetalis tablosuyla karşılaşılma riski yüksektir (28).

Rh negatif gebelerin, yaklaşık %30'unda ise immünolojik yanıt gelişmemektedir. İmmün cevabın gelişmemesinde ve izoimmunasyonun nadir görülen bir olay olmasında uyumsuz eritrosit antijenlerin prevelansının düşük olması, fetal antijen ve maternal antikorların yetersiz transplasental geçişi, ABO uyuşmazlığı da olduğunda fetal hücrelerin immün yanıt gelişmeden elimine edilmesi, değişken antijenite, değişken antikor konsantrasyonu, antikor özgüllüğü, inhibitör antikorların

varlığı ve değişken immun yanıt rol oynamaktadır. Eritrosit alloimmunizasyon prevelansının gebelikte yaklaşık %1 olduğu tespit edilmiştir (29).

2.3. GEBELİKTE RH İMMUNİZASYONUNUN ÖNLENMESİ

Fin ve Clarke 1960 yılında, maternal dolaşıma geçen fetal eritrositlerin spesifik antikorlar tarafından uzaklaştırılabileceği hipotezini ortaya koymuştur (30). Amerika’da aynı yıl Theobald Smith, Freda ve arkadaşları çalışmaları sonucunda gebe bir kadına anti-Rh antikor verildiğinde, annenin maternal dolaşıma karışan fetal Rh antijenine karşı antikor yanıtı oluşturmayacağını savunmuşlardır. Rh immunizasyonunun önlenebileceğini gösteren ilk çalışmalar 1961 yılında erkek gönüllüler üzerinde yapılmıştır. Rh D negatif erkek gönüllülere Rh D pozitif eritrositlerle birlikte anti-D antikorları verilmiş ve immunizasyon önlenmiştir. Clarke ve arkadaşları bu çalışmasını 1963 yılında yayınladıktan sonra bir çok merkezde aynı hipotezde çalışmalar yapılmış böylelikle Rh immunizasyonunun önlenbildiği kanıtlanmıştır (12). Sonraki yıllarda kadınlarda anti-D immunoglobülin kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmış ve yayınlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü’nün, Rh immunizasyonunun önlenmesiyle ilgili ilk bildirisi 1971’de yayınlamıştır. Takip eden yıllarda antenatal immünglobulin profilaksisi uygulanması konusunda geniş çaplı çalışmalar yapılmıştır ve 1998’de anti-D profilaksisi konsensusu yayınlanmıştır (13).

Anti-D immünoglobülin bir plazmadır. Rh D pozitif eritrositlere karşı oluşturulmuş IgG tip antikorların havuzlandırılmasıyla elde edilir. Anti-D immünoglobülinin uygulanmasının ardından maternal dolaşıma karışan fetal Rh D pozitif eritrositler işaretlenir. İşaretli eritrositler, makrofajlar tarafından fagosite edilerek dolaşımdan temizlenir ve antijene spesifik B hücreleri henüz immün yanıt oluşmadan ‘down’ regülasyona uğrar (27). 300 mcg anti-D immünoglobülin, 15 mL eritrosit veya 30 mL fetal tam kanın oluşturacağı immün cevabı baskılar (23). Yarılanma ömrü 24 gündür. İntravenöz ve intramüsküler uygulanabilir. İntravenöz uygulama ile daha hızlı en yüksek serum düzeyine ulaşır. Genellikle anti-D immünoglobülinin uygulanmasının ardından yaklaşık olarak 12 hafta etkisi sürer.

Anti-D immünoglobülin kullanılmadan önce Rh D negatif kadınların %16’sında immunizasyon gelişmekteydi. Postpartum anti-D immün profilaksi ile bu oran %2’ye, antepartum 28. haftada profilaksinin eklenmesiyle de %0.1’e indi (31,32).

Antepartum ve postpartum profilaksiye rağmen, duyarlı kadınların %0,1 ile %0,2'si, bu protokollerin uygulamasındaki başarısızlık, spontan aşılama ve doğum anında büyük fetomaternal kanama vakalarında dozun yetersiz kalması nedeniyle immunizasyon geliştirmektedir (1).

İlk antenatal taramada tüm Rh D negatif gebelerin Rh antikor taraması yapılmalıdır. 28. gebelik haftasında antikor taraması tekrarlanmalı ve profilaksi uygulanmalıdır. Nadir de olsa gebelik başlangıcında yapılan antikor taraması negatif iken 28. haftada antikor kontrolü yapılmadan anti-D profilaksisi uygulanan aslında immünizasyon gelişmiş, geç başlangıçlı hidrops fetalis olguları gözlenmiştir (23).

Paternitenin kesin olduğu veya serbest fetal DNA analizi yöntemi ile fetusun kesin olarak Rh(D) negatif olduğunun bilindiği durumlar dışında fetomaternal kanama riski oluştuğunda anti-D immünoglobülin profilaksisi uygulanmalıdır. Bazı ülkelerde 2 dozluk rejimler uygulanmaktadır. İngiltere, 28 ve 34. Gebelik haftasında 100 mcg ; Kanada ise yine 28 gebelik haftasında 100 ve 34. Gebelik haftasında 120 mcg anti-D immünoglobülin uygulamaktadır. Uygulanan her iki rejim de Rh (D) alloimmünizasyon vakalarının %99'dan fazlasını önlemeyi başarmıştır ancak çalışmalarda tek dozlu protokole, iki dozlu protokolden daha iyi uyum sağlandığı gösterilmiştir (33).

Gebeliğin 40. haftasından sonra tekrar anti-D immünoglobülin uygulanması genel olarak önerilmemekle birlikte bazı uzmanlar profilaksiden sonraki 12 hafta 3 gün boyunca doğum gerçekleşmez ise 2.doz profilaksi uygulanmasını önerir. Bu önerinin sebebi 28. gebelik haftasında anti-D immünoglobülin profilaksisi uygulaması oldukça etkili olmasına rağmen, yapılan farmakokinetik çalışmaların anti-D immünoglobülin seviyelerinin hastalar arasında değiştiğini ve bazılarının doğum anında yeterli seviyelerine sahip olmayabileceğini göstermesidir (34). Term fetüslere ikinci doz anti-D immünoglobülin uygulama ve dozu konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Postpartum bebek kan grubu D pozitif saptandığında 72 saat içerisinde anti-D immünoglobülin uygulanması önerilmektedir (23). Anti-D immünoglobülin uygulanmadığı tespit edildiğinde postpartum 28 güne kadar uygulanabilir ve alloimmunizasyonun önlenmesinde fayda sağlar (35,36).

Spontan veya indüklenmiş abort, invaziv prenatal tanı ve tedavi işlemleri, künt abdominal travma ve eksternal sefalik versiyon, ektopik gebelik, düşük tehdidi, ikinci

veya üçüncü trimesterde gerçekleşen fetal ölüm, antenatal kanama, parsiyel molar gebelik alloimmunizasyona neden olabilecek ve profilaksi uygulanmasını gerektiren durumlardır.

Alloimmünizasyona yol açan fetomaternal kanama hacmi 0.1 mL kadar küçük veya 30 mL kadar büyük olabilir (21,37). Nadiren %0,2- 0,3 doğumda fetomaternal kanama 30 mL'den fazla olabilir (21,38). Plasental abruption, elle halas, abdominal travma gibi fetomaternal kanamanın 30 ml Rh D pozitif fetal tam kandan fazla olabileceği durumlarda profilaksi için ek anti-D immünoglobülin dozuna ihtiyaç vardır. Bu nedenle, Rh D-pozitif bebekler dünyaya getiren Rh D negatif kadınlar, fetal-maternal kanama hacmini değerlendirmek ve alloimmünizasyonu önlemek için gereken Rh D immün globulin miktarını yönlendirmek için ek testlerden geçmelidir (39-42).

Gebelik boyunca tekrar eden kanamalarda ise Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) anti-D immünoglobülinin yarılanma ömrü yaklaşık olarak üç hafta olduğu için, 3 haftada bir indirekt coombs testi ile titre takibi yapılmasını önerir. Test negatif gelirse fetomaternal kanama miktarını değerlendirilerek tekrar anti-D immünoglobülin yapılmasını önerir (43). RhD pozitif bir kadına ise yanlışlıkla anti-D immünoglobülin uygulanması fetal ve maternal risk oluşturmaz, fetal eritrosit hemolizi bildirilmemiştir (30).

2.4. ALLOİMMUNİZE GEBELİĞİN YÖNETİMİ

İlk antenatal taramada tüm gebelere ABO kan grubu tayini, Rh tiplmesi ve anti-Rh antikor taraması yapılmalıdır. İmmünize olmamış Rh D negatif gebelerde Amerikan Kan Bankaları Birliği, 28. gebelik haftasında, gebelik sırasında gelişen olaylarda ve doğum sonrasında antikor taramasının tekrar yapılarak anti-D immünoglobulin uygulanmasını önermektedir (44). Alloimmunizasyonda ilk gebelik takiplerinde genellikle düşük anti-D antikor titreleri mevcuttur. Şiddetli fetal anemi bulguları gelişmeyebilir veya ikinci ve üçüncü trimesterde gelişebilir. Tekrarlayan her gebelikten sonra amnestik maternal antikor yanıtı olduğundan, fetal hemolitik hastalık riski takip eden diğer gebeliklerde artmaktadır. Sonraki gebeliklerde fetal anemi genellikle daha şiddetli olup, gebeliğin erken evrelerinde karşımıza çıkar (4).

Fetal risk değerlendirmesinde, Rh D alloimmunizasyonuna yaklaşımdaki birinci basamak, fetal Rh(D) antijen tayinidir.

2.4.1. Paternal Zigosite ve Fetal Antijen Tayini

Babanın kesin olduğu durumlarda, baba Rh D negatifse ileri araştırma gerekmez fetal risk yoktur. Baba Rh D pozitif ise yaklaşık olarak %40 homozigot (DD), %60 heterozigot (Dd) olabilmektedir. Baba D antijeni için homozigotsa, tüm çocukları Rh D pozitif olacaktır; eğer heterozigot ise, her gebeliğin anemi riski taşımayan Rh D negatif bir fetüse sahip olma olasılığı %50'dir. Paternal zigosite tayini için spesifik antiserum testi ve DNA bazlı tanıya yönelik ticari testler mevcuttur. Baba Rh D heterozigot olduğunda, fetal Rh D incelemesi gereklidir.

Fetal Rh D antijen tayininde amniosentez primer tanı modalitesidir. Fetal RhD antijen durumu %95'den yüksek duyarlılık ve özgüllükle amniyosit rneklemelelerinden PCR yöntemiyle belirlenebilir (45). Koryon villus rneklemesi ise bu günümüzde bu amaçla kullanılmamaktadır. Koryon villus rneklemesi villus harabiyeti ile fetomaternal hemoraji miktarını arttırarak alloimmunizasyonu kötüleştirir. Günümüzde anne kanında serbest fetal DNA analizi ile, gebeliğin 38. gün gibi erken bir zamanında dahi noninvaziv olarak fetal Rh D durumu tespit edilebilmektedir (46,47). Test 11 haftadan daha ileri gebelik tarihinde yapıldığında Noninvaziv Rh D genotiplemesinin doğruluğu yaklaşık olarak %99'dur (48). Yapılan bir metanaliz çalışmasında örneklemlerin yalnızca %3 kadarında sonuçlar yetersiz olarak tespit edilmiştir (49).

Fetal Rh D antijen durumu belirlendiğinde duyarlılaşmamış bir gebelikte fetüs Rh D negatif olarak tespit edildiğinde, gereksiz anti-D immunglobulin kullanılmasına engel olur. Alloimmunize gebelikte ise mevcut fetusun Rh D negatif olması durumunda, fetal anemi riskiyle gereksiz takibi ortadan kalkar. Yine de bu testler anti-D immunglobulin kullanımının sınırlandırılması için kullanılmamalıdır, bu durum Rh D alloimmunizasyon sıklığında artışa neden olabilir. (1).

2.4.2. Maternal Anti-D Titre Takibi

Antikor takibi için kullanılan test İndirekt Coombs testidir. Bu testte plazma veya serumdaki Ig G tipi alloantikorlar tespit edilir. Annenin kan örneklemleri ayıraç

eritrositlerle inkübe edilir. Örneklerde ayıraca karşı oluşmuş antikorlar mevcutsa aglütinasyon gerçekleşir, test pozitif kabul edilir. Titre değeri aglütinasyon reaksiyonunun saptandığı en yüksek dilüsyon düzeyi olarak ifade edilmektedir. Titre değerlerinde laboratuvarlar arasındaki yüksek farklılıktan dolayı takiplerin aynı merkezde yapılması önerilir ve aynı merkezde 1 dilüsyon üzeri titre değişikliği anlamlı kabul edilmelidir.

Kritik titre ciddi eritroblastozis fetalis ve hidrops için belirgin riskin olduğu titre değeridir. Çoğu merkezde 1:8 ile 1:32 arasında değişmektedir. Avrupa’da ve birçok ülkede kritik titre değeri 15 internasyonel ünite (İÜ)/mL olarak belirlenmiştir. 15 İÜ/ml yaklaşık olarak 1/16 ile 1/32 arasındaki titre değerine karşılık gelir (50). Rh (D) antikor titrelerinin pozitiflik durumunda fetal anemi ve hidrops gelişimi için riskleri, titre 1:16 düzeyinde iken %10, 1:32 iken 25, 1:64 iken %50 ve 1:128 olduğunda ise %75 olarak tespit edilmiştir. 1: 16'dan küçük titrelerde fetüs risk altında varsayılmaz. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneğinin önerisi; Rh D negatif, alloimmunizasyon riski taşıyan gebelerde titre kritik değerin altında tespit edildiyse, gebelik süresince 4 haftada bir tekrar titrenin değerlendirilmesi yönündedir. Tekrarlayan titre izlemi, titre bir kez kritik değere ulaşıldıktan sonra yetersizdir, Titre azalsa dahi gebelik risk altındadır Fetal anemi şiddetini göstermez. İleri inceleme yapılmalıdır (4,44) Fetal antijen durumunun belirlenmesi veya orta serebral arter (MCA) Doppler değerlendirmesi ile ultrason gözetiminin başlatılması gerekir.

Maternal serum antikor titrelerinin yararlılığı, hastanın gebelik öyküsüne göre belirlenir. Daha önce Rh immünizasyonu nedeniyle etkilenmiş bir fetüs veya yenidoğan öyküsü olan bir kadın için, titre takibinin yapılması fetal aneminin sürveyansı için yetersizdir Alloimmunize bir gebelik geçirmiş kadında sonraki gebelikte, fetüs Rh D negatif olduğunda dahi amnestik yanıt sonucunda yüksek titrelerde pozitiflik oluşabilir.

2.4.3. Fetal Riskin Belirlenmesi

Rh alloimmunizasyonu mevcut olan gebeliklerin yaklaşık %30’unda, fetusta hiperbilirubinemi, hafif veya orta seviyede anemi gelişecektir. Bu fetüslerin ise tedavisiz %25’inde hidrops gelişecektir (51). Fetal anemi olgularında, uygun tedavi sağlandığında perinatal sağkalım %90’ın üzerindedir. Fetal hidrops durumunda dahi

uygun tedavi ile %80'e varan sağ kalım oranları görülmüştür (11). Fetal anemi gelişmiş alloimmünize gebelikler için fetal intrauterin transfüzyon mevcut en yararlı tedavidir. Ancak fetal ölüm riskinin her bir fetal kan örnekleme için %1-2 arasında olduğu saptanmıştır. Kordosentez, transfüzyon gibi invaziv işlemler 15 ile 18. hafta gibi erken gebelik haftalarında yapıldığında fetal ölüm riski çok daha yüksek olabilir.

Antikor takiplerinde kritik titreye ulaşıldığında veya bu düzey aşıldığında fetal anemi değerlendirilmesinde tarama testi olarak Doppler ultrason ile fetal orta serebral arter pik sistolik hızının (MCA PSV) sonografik ölçümleri kullanılır (39). Fetal anemi riski annenin önceki alloimmünize gebelik öyküsü ve komplikasyonları, antikor titreleri ve doppler ultrason MCA-PSV değerlerine bağlıdır (2,48,52). Fetal anemi her gebelikte önceki gebelikte ortaya çıktığından daha erken gebelik haftalarında oluşma ve daha ağır seyretme eğilimindedir (4).

Takiplerde yönetim hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Maternal antikor titre takibi, Doppler ultrasonografi ile MCA PSV ölçümü, amniyon mayisinde bilirubin çalışmaları ve fetal kan örneklemeleri yapılabilir.

2.4.3.1. Amniotik Sıvının Spektral Analizi

Tarihsel olarak 1961 de, William Liley amniotik sıvı bilirubin ölçümünün fetal hemoliz derecesinin indirek bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, ilk William Liley tarafından bulunan ve daha sonra John Queenan tarafından modifiye edilen eğrilere göre değerlendirilmekteydi.

Fetal eritrositlerin hemolizi sonucu bilirubin açığa çıkar. Bilirubin difüzyon ile fetal pulmoner, trakeal salgılardan, membranlardan amniyon sıvısına geçer. Amniyotik sıvının spektrofotometrik incelemelerinde optik dansite eğrisi normalde kısmi logaritmik bir gösterim kullanıldığında 375- 525 nanometre arası, lineer olarak izlenir. Fetal hemoliz ürünü olarak amniotik sıvıda artmış bilirubin optik dansite eğrisinde 450 nanometrede sapmaya neden olur. Optik dansite eğrisinde oluşan sapmanın miktarı değerlendirilerek bilirubin ve fetal hemoliz belirlenir. Optik dansite eğrisindeki sapma derecesi ile fetal anemi vakaları 3 farklı bölgede değerlendirilir. Fetal hemoliz ve anemiden etkilenmemiş ya da minimal etkilenmenin olduğu olgular Liley eğrisinde birinci bölgede yer alır. Şiddetli hemoliz ve anemi olan olgular grafikte üçüncü bölgede yer alır. Bölgeler için takip önerileri şu şekildedir:

Birinci bölge: 2-4 hafta içinde amniyosentez tekrarlanmalıdır. Sonuç yine 1. bölgede ise 1-2 hafta aralıklarla doğuma kadar ultrasonografi ile takip edilmelidir.

İkinci bölgenin alt ve orta üçte bir kısmı: 2 hafta içinde amniyosentez işlemi tekrarlanmalıdır. Sonuç 2. bölgenin alt üçte bir kısmındaysa doğuma kadar haftalık ultrasonografi ile takipleri yapılmalıdır.

İkinci bölgenin üst üçte bir kısmı: Fetal kan örnekleme uygulanmalı veya 7 gün içinde tekrar amniyosentez işlemi uygulanmalıdır. Yine üst üçüncü bölge 2 veya üçüncü bölgede bir sonuç elde edilirse fetal kan örnekleme uygulanmalıdır.

Üçüncü bölge: Fetal kan örnekleme uygulanmalıdır.

Amniotik sıvının spektral analizinin bir dezavantajı, tek optik dansite ölçümünün, fetal durumu öngörmeye yeterli olmamasıdır ve her amniyosentez işlemi %2-3 oranında fetomaternal kanamayla ilişkilidir.

Gebeliğin erken dönemlerinde, 26. Gebelik haftasından önce Liley eğrisi kullanılamamaktadır. Queenan eğrisi kullanılarak gestasyonun 20. haftasından itibaren erken gebelik haftalarında da amnion sıvısındaki bilirübinin spektrofotometrik analizleri yapılabilir ve fetal hemoliz hakkında bilgi sahibi olunur.

Liley eğrisinde, ikinci bölgenin üst üçte bir bölümü ve üçüncü bölgelerde yer alan olgularda, intrauterin fetal transfüzyon endikasyonu bulunmaktadır. Fetal hemoliz ve aneminin şiddetinin değerlendirmesinde amnion mayisinde artan bilirübinin spektral analizi (ΔOD_{450}) uzun yıllar benimsenen yöntem olmuştur. 1963 yılında, Liley iğne-fluoroskopi rehberliği ile, 1980 lerden itibaren de ultrason ile intraperitoneal transfüzyonu fetal anemi tedavisinde kullandı. 1981 yılında, Rodeck, iğne rehberliği için fetoskop kullanarak plasental plak damarlarına ilk intravasküler fetal transfüzyonu gerçekleştirdi. 1982'de, Bang ve ark, ultrason eşliğinde umbilikal venin intrahepatik kısmından intravasküler fetal transfüzyonu uyguladı. 1990 lardan sonra genetik testler ve amniosentezle fetal kan grubu tayini uygulanmaya başlandı.

Günümüzde, Fetal anemiye invaziv işlemlerle taramanın yerini MCA Doppler ile non-invaziv tarama almıştır. Doppler ultrasonografik MCA PSV değerlendirmesi amniyosentez ile karşılaştırıldığında, invaziv testlerin sayısında %70 ile %80 azalma ile ilişkilidir (2). Aynı zamanda MCA PSV ölçümü fetal anemide spektrofotometrik incelemelerden daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (4).

2.4.3.2. Fetal Kan Örneklemesi

İnvaziv bir işlem olan fetal kan örneklemesi ise fetal dolaşıma doğrudan ulaşım sağlayarak elde edilen örneklerde laboratuvar testlerinin yapılmasına olanak sağlar. Fetal kan grubu, hemoglobin, hematokrit, Direkt Coombs testi, retikülosit yüzdesi, bilirubin düzeyi kesin olarak belirlenebilir. Fakat fetal kan örneklemesi erken gebelik haftalarında, hidropik fetüslerde %1-2 ölüm riski olan invaziv bir işlemdir. Fetomaternal kanama ve takiben alloimmünizasyonda kötüleşmeye neden olabilir. Ayrıca ilk örnekleme henüz anemiyi göstermiyorsa, sonraki kordosentezin zamanlaması kesin değildir. Bu nedenle tarama yöntemi olarak kullanılmaktan çok, MCA PSV ölçümlerinde orta-şiddetli anemi riski olan fetüslerde kesin tanı ve tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (4).

2.4.3.3. MCA PSV Tabanlı Yaklaşım

Ultrason, günümüzde fetal anemi taramasında tercih edilen noninvaziv yöntemdir. Anemik fetusta hemoglobin azalışıyla birlikte kan viskozitesi de azalır. Periferik dokulara oksijen iletimini artırmak için kardiyak output artar. Beyin dokusunun oksijene güçlü bağımlılığı nedeniyle serebral arterler hipoksemiye hızlı yanıt verir ve kan akımının tepe sistolik hızı artar (2).

Orta serebral arterin (MCA) tercih edilmesinin temel avantajı görüntülenmesi ve 0 ° açıyla ölçmenin kolay olmasıdır. Fetal başın bipariyetal çap kesitinde renkli Doppler ile kolayca görselleştirilir. Orta serebral arter tepe sistolik hızı(MCA PSV) açı düzeltilmesi yapılmadan, 0 ° açıyla, internal karotid arterden çıkış noktasından ölçülmelidir. Bu nokta dışında yapılan ölçümlerde yüksek gözlemciler arası değişkenlik mevcuttur. Ancak bu noktadan ve açı düzeltilmesi kullanılmadan yapılan ölçümlerde standardizasyon mümkündür(2). 2000 yılında Mari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anemi riski olan 111 fetusun hemoglobin düzeyini kordosentez ve MCA PSV ölçümü ile değerlendirerek normal Hb düzeyine sahip 265 fetusla karşılaştırmıştır (2). MCA PSV eşik değeri olarak 1.5 medyanın katı (MoM) , şiddetli fetal anemi için hemoglobin 0.55 MoM sınır olarak kabul ettikleri çalışmada MCA PSV ölçümlerinin şiddetli fetal anemi için duyarlılığı %100, yalancı pozitiflik oranı %12 olarak saptanmıştır (2). 2009 yılında, Pretlove ve arkadaşları fetal anemi için MCA Doppler ölçüm çalışmalarının tanısal değeri üzerine 1639 katılımcı ile yirmi beş

çalışmanın dahil olduğu bir meta analiz yayınlamıştır (3). Bu meta analizde MCA PSV için 1.5 MoM eşik değeri kabul edilmiştir. Şiddetli fetal anemi, iki grup olarak hemoglobin değerinde 0.55 MoM eşik değeri veya olması gereken hemoglobin değerlerinin 5 standart sapma (-5 SS) ve altı kabul edilerek değerlendirilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Şiddetli aneminin saptanmasında %75,5'lik bir duyarlılık ve % 90,8'lik bir özgüllük bildirilmiştir (3). Yapılan çalışmalarda MCA PSV ölçümünün tarama testi olabilecek kadar iyi olduğu kanıtlanmıştır (3).

Etkilenmiş fetüslerde gebeliğin ilk yarısında şiddetli anemi tablosu daha az gelişir, ilerleyen haftalarda daha sık karşılaşılır. Fetal kan örnekleme ve intrauterin fetal transfüzyon 18-20 hafta sonrasında uygulanabildiğinden MCA Doppler takiplerine de bu haftalarda başlanır. Fetal MCA PSV değerleri gebelik yaşı ilerledikçe kardiyak outputtaki fizyolojik artış nedeniyle artmaktadır (4). MCA PSV değerlendirmesinde fetal anemi tanısındaki yanlış pozitifliklerin sayısı 35. gebelik haftasını takiben artar (5). Yapılan çalışmalarda gebeliğin 35. haftasından sonra tek ölçüm yerine MCA-PSV trendlerinin kullanılmasının yanlış pozitiflik oranını %5'in altına düşürebileceği bildirilmiştir (5). İntrauterin transfüzyon tedavisi uygulanan fetuslarda aneminin düzeltilmesi, kan viskozitesini ve fetal kandaki oksijen konsantrasyonunu önemli ölçüde artırır. Transfüzyon tedavisi sonrası doppler ultrasonografi incelemelerinde MCA PSV değeri normal olarak tespit edilebilir (53,54). Yapılan incelemeler MCA PSV ölçümünün, fetal anemi nedeniyle transfüzyon uygulanan fetüslerde tanı değeri azalsa da kullanılabileceğini göstermektedir (55,56). Doppler ultrasonografi ile MCA PSV ölçümünün tarama testi olarak kullanılması parvovirüs enfeksiyonu, immün nedenlerle olmayan hidrops olguları, fetomaternal kanama ve ikizden ikize transfüzyon sendromu olmak üzere, diğer nedenlerle oluşan fetal anemi için de geçerlidir. Fetüste şiddetli intrauterin büyüme geriliği de artmış MCA PSV değerleriyle ilişkilidir (57). Ancak fizyolojik olarak anemik bir fetüsün aynı zamanda şiddetli intrauterin gelişme geriliğine sahip olması çok düşük bir ihtimaldir.

MCA-PSV'nin doğru ölçümü için adımlar şunlardır: Fetal başın sfenoid kemikler seviyesinde aksel kesiti görüntülenir. Renkli Doppler ile Willis çemberi vizualize edilir ve büyütülür. Proba yakın MCA alanı seçilmelidir. MCA'nın tüm uzunluğu görselleştirilmelidir. MCA-PSV alanı, MCA görüntünün %50' sinden

fazlasını kaplayacak şekilde yakınlaştırılır. MCA-PSV, internal karotid arterden çıkış noktasına yakın bir yerden ölçülmelidir. İdeal olarak, kan akışının yönü ile ultrason ışını arasındaki açı mümkün olduğunca sıfıra yakın ve açı düzeltmesine gerek kalmadan tüm uzunluk boyunca artere paralel olmalıdır. MCA akış hızı dalga biçimleri görüntülenir ve dalga biçiminin en yüksek tepe noktası ölçülür.

Bu işlem fetüste en az 3 kez tekrarlanmalı ve en yüksek MCA-PSV kullanılmalıdır. Prosedür için gereken süre yaklaşık 5-10 dakikadır. MCA-PSV'yi etkileyebilecek fetal kalp hızındaki değişikliklerin potansiyel göz önüne alınarak ideal olan ölçümler sırasında fetal hareket ve solunum olmamalıdır (58). Fetal hareket anında fizyolojik artan kalp atım hızı değerlendirmenin yanlış olarak daha düşük bulunmasına neden olur. MCA-PSV ölçümünde ideal açı sıfır derecedir. Fetal başın pozisyonu nedeniyle zorunlu durumlarda açı düzeltmesi kabul edilebilir (59).

MCA-PSV'nin hangi sıklıkla tekrarlanması gerektiği gebelik geçmişlerine, mevcut gebelik yaşına ve ölçülen MCA PSV MoM düzeyine bağlıdır. Klinik deneyim ve fetal aneminin derecesi ile değerlendirilerek bir veya iki hafta aralıklarla ölçüm önerilir.

MCA PSV değerinin gebelik yaşına göre 1.5 MoM ve üzerinde olması, fetal kan örnekleme ve transfüzyon gibi invaziv işlemler açısından değerlendirmeyi gerektirir. Fetal kan örneklemeinde, fetal hematokrit %30'un altında tespit edildiğinde intrauterin transfüzyon endikasyonu mevcuttur. Fetal kan örneklemeinde, hemoglobin ile değerlendirdiğimizde, hemoglobin defisiti gebelik yaşına göre beklenen ortalama düzeyin 2 standart sapma altındaysa intrauterin transfüzyon endikasyonu mevcuttur. Anemi derinleşip hidrops gelişmeden transfüzyon yapılması daha iyi sonuçlar verir. Eğer fetal kan örneklemeinde hemoglobin veya hematokrit seviyesi transfüzyon sınırında değilse, 1-2 hafta sonra tekrar fetal kan örnekleme yapılmalıdır. Yüksek ölçülen MCA PSV değerleri intrauterin transfüzyon yapılmadan önce mutlaka fetal kan örneklemeyle doğrulanmalıdır (9).

İntrauterin transfüzyon işleminde erken gebelik haftalarında fetal yapıların immatür olması nedeniyle teknik zorluklar fazladır. Gebeliğin 35. haftasından sonra ise doğum ve neonatal transfüzyon işlemleri intrauterin transfüzyon uygulamasından daha güvenlidir. Fetal risk değerlendirilmesi yapılarak genellikle intrauterin fetal transfüzyon tedavisi 18 ve 35. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır. Gebeliğin

35. haftasından sonra, MCA PSV ölçümleri 1.5 MoM ve üzerinde saptandığında; fetal kan örnekleme ve intrauterin transfüzyon uygulanmadan, yenidoğan hazırlıkları yapılarak gerekirse neonatal transfüzyon yapılmak üzere doğum tercih edilmektedir (8).

2.5. FETUS VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Fetal anemi tedavisinde İlk intrauterin transfüzyon tedavisi, 1963'te William Liley tarafından yapılmıştır. Liley in uyguladığı ilk teknik intraperitoneal transfüzyondur. Fetal batın içine transfüze edilen eritrositler lenfatikler ve torasik kanal aracılığıyla dolaşıma geçer (60). 1981'de Rodeck fetoskop eşliğinde plasental plak damarlarına ilk intravasküler transfüzyonu gerçekleştirmiştir (39,61). 1982 yılında, Bang ve ark, ultrason rehberliğinde umbilikal venin intrahepatik kısmından intravasküler fetal transfüzyonu uygulamışlardır. İntraperitoneal transfüzyon sadece gebeliğin erken döneminde, 18-20. haftadan önce tespit edilmiş, şiddetli fetal anemi vakalarında uygulanmaktadır ve hidropik fetüste yetersiz kan absorpsiyonu nedeniyle önerilmemektedir. Günümüzde uygulanan teknik umbilikal ven aracılığıyla yapılan intravenöz intrauterin transfüzyondur (62).

Fetal intrauterin transfüzyon tedavisi etiyolojiden bağımsız birçok fetal anemi olgusunda kullanılmaktadır. RhD ve diğer alloimmunizasyon olguları, parvovirüs B19, fetal homozigot alfa talasemi, plasental koryoanjioma gibi tüm fetal anemi vakalarında intravasküler intrauterin transfüzyon günümüzde uygulanan temel tedavi yöntemidir.

2.5.1. Hasta Seçimi

Uygun gebelik haftasında doppler ultrason ile MCA PSV 1.5 MoM ve üzerinde saptanmışsa fetal kan örnekleme önerilmekte ve işlem öncesi transfüzyon için gerekli hazırlık yapılarak fetal anemi durumu doğrulandıktan sonra transfüzyon uygulanmaktadır. Fetüste hidropsun ultrasonografi bulguları mevcutsa veya tarama için $\Delta OD450$ kullanılıyorsa, Liley 2. bölgenin üst üçte birlik kısmı veya 3.bölgedeki bir değer için de fetal kan örnekleme önerilmektedir.

Fetal kan örneklemede hemoglobın defisiti gebelik haftasına göre beklenen değerin 2 standart sapma (SS) altında ise, intrauterin transfüzyon uygulanır (63). Anemi derinleşip, hidrops gelişmeden daha erken dönemlerde uygulanan intrauterin transfüzyon fetusun sağkalımı üzerine daha başarılı sonuç verir. İntrauterin transfüzyon işleminde hematokrit kullanıldığında ise sınır değeri %30'dur. Fetal hematokrit bu değerin altında saptandığında transfüzyon planlanmalıdır. Erken gebelik haftalarında anatomik yapıların immatür olması, işlemin teknik olarak uygulanmasını kısıtlar. Bu invaziv işleme bağlı %1 fetal kayıp oranı dikkate alındığında, fetal aneminin intrauterin transfüzyon ile tedavi edilmesinde uygun gebelik haftası 18 ile 35. gebelik haftası arasındadır (8,62).

2.5.2. Transfüze Edilecek Kanın Özellikleri

İntrauterin transfüzyonda kan 0 Rh(D) negatif, CMV negatif, filtrelenerek lökosit azaltılmış, cross match uygulanmış ve yıkanmış eritrositlerden oluşmalıdır. Kullanılacak kanın graft-versus-host reaksiyonlarını önlemek için ışınlaması Amerikan Kan Bankası Topluluğu tarafından önerilmektedir. Işınlama 25 Gy ile yapılmalıdır. Transfüze edilecek kan minimum hacimde olabilmesi için genellikle %75 ile %85 hematokrit konsantrasyonunda olmalıdır (64). Bekleyen kan ürünlerinde 2-3DPG düzeyleri azalır. Yüksek 2-3DPG düzeyleri için mümkün olduğunca taze kan kullanılmalıdır.

Uygun donör kanı mevcut olmadığında maternal kan kullanılabilir. Maternal eritrositler kullanıldığında, yeni antijenlere karşı duyarlılaşma önlenecaktır, eritrosit yarılanma ömrü daha uzun olacak ve transfüzyon sayısı azalacaktır. Otolog transfüzyonda öncelikle maternal kan mevcut antikorlardan arındırılmalı ve bu işlemin daha fazla yıkma gerektirdiği unutulmamalıdır.

2.5.3. İntrauterin Transfüzyon İşlemi

İntrauterin transfüzyondan en az 48 saat önce olası acil doğum eylemine hazırlık, akciğer maturasyonu amacıyla kortikosteroid uygulaması yapılmalı ve hastalar işlemden önceki 6-8 saat hastalar ağızdan herhangi bir şey almamış olmalıdır. İşlem öncesi antibiyoterapi profilaksisi mutlak olarak önerilmemektedir. İntrauterin transfüzyon tedavisinde 3 ana yöntem kullanılmaktadır: intraperitoneal, intravenöz ve

kombine yöntem. Transfüzyon için umbilikal arter, umbilikal ven, intraperitoneal alan kullanılabilir (65). Kardiyak ponksiyon, yüksek mortal komplikasyonları oranları nedeniyle tercih edilmemektedir (66). Transfüzyon işleminde umbilikal venin kullanılması daha güvenlidir. Umbilikal venin plasental insersiyon alanı kord hareketlerinin minimal olduğu bu nedenle karşılaşılabilecek komplikasyonların en az olduğu alandır. Umbilikal arter veya umlikal ven serbest alanları kullanıldığında fetal bradikardi riski daha yüksektir (67). Hidropik ve nonhidropik fetüslerin dahil olduğu bir çalışmada intravasküler transfüzyonda, intraperitoneal transfüzyona kıyasla neredeyse iki kat sağ kalım oranı izlenmiştir (68). İntrauterin transfüzyonda uygulama yeri seçilirken gebelik haftası ve fetal asit hidrops bulgusu göz önünde bulundurulmalıdır. Hidropik fetüslerde intraperitoneal transfüzyon tercih edilmemektedir. İntraperitoneal transfüzyonda donör eritrositler fetal batından emilerek dolaşıma katılır. Hidrops fetalis olgularında lenfatik sistemde blokaj gelişir ve yetersiz emilim mevcuttur. İntraperitoneal intrauterin transfüzyon, vasküler erişimin sağlanamadığı, fetusun pozisyonunun uygun olmadığı ya da gebelik haftasının küçük, fetusun immatür olduğu durumlarda tercih edilebilmektedir (69). Günümüzde intrauterin transfüzyonda tercih edilen ve komplikasyon riski en düşük olan uygulama yeri umbilikal venin plasental insersiyon alanıdır. Fetal pozisyon nedeniyle plasenta kord insersiyon alanına ulaşamıyorsa veya plasenta posterior yerleşimliyse umbilikal venin intrahepatik kısmı da intrauterin transfüzyon için kullanılabilir.

İntrauterin transfüzyon işleminde transfüze edilecek kan hacmi hesaplanmasında başlangıçtaki hematokrit, fetusun tahmini ağırlığı, transfüze edilecek eritrosit süspansiyonunun hematokrit değeri ve hedef hematokrit etkili olan değişkenlerdir. Transfüze edilecek intravenöz kan miktarı hesaplanırken: Hedef hematokritten başlangıç hematokrit değeri çıkarılarak, gram cinsinden fetal ağırlık ve 0.14 ile çarpılır. Ardından transfüze edilen kanın hematokrit değerine bölünür.

$$V_{transfused(mL)} = \frac{V_{fetoplacental(mL)}(Hct_{final} - Hct_{initial})}{Hct_{transfused\ blood}}$$

Transfüzyon hedef hematokrit değeri yaklaşık olarak %40-50 olmalıdır. Şiddetli fetal aneminin yüksek hacimde transfüzyon ile akut düzeltilmesi; kardiyak afterloadun ani artışı, kalp tepe atımında azalma, kan viskozitesinde artış benzeri ani hemodinamik farklılıklara sebep olur (70). Erken gebelik haftalarında transfüzyona bağlı ani hemodinamik değişiklikler immatür fetüs tarafından kompanse edilemeyebilir. Bu nedenle 24 hafta altındaki gebeliklerde ilk fetal transfüzyon işleminde hedef hematokrit düzeyleri daha düşük tutulmalıdır. 18- 24 hafta arası erken gebeliklerde posttransfüzyon hematokritin, pretransfüzyon değerinin %25'ini veya 4 katını geçmemesi önerilir (71). Gerekirse, fetal hematokriti normal değere getirmek için hastaya 48 saat içinde ikinci bir intrauterin transfüzyon yapılabilir ve normal aralıkta 7-10 gün içinde üçüncü bir prosedür planlanabilir. Ayrıca 22 haftadan küçük gebeliklerde intraperitoneal transfüzyonun daha güvenli bir yaklaşım olabileceği öne sürülmüştür (43).

Transfüzyon İşlemi ameliyathaneye yakın bir yerde yapılmalıdır. Hasta sol yana yatırılır ve uygun cerrahi alan hazırlığı yapılır. Tüpler ve şırıngalar heparinize edilmelidir. Ultrasonografi ile iğne giriş yeri belirlenir ve alana lokal anestezi uygulanabilir. İşlem sırasında 28 haftadan küçük gebelikelerde 22 gauge, 28 haftadan büyük gebeliklerde 20 gauge enjektör kullanılarak umbilikal kordun içine girilir. Tam kan sayımı için örnek alınır ve bu örnekte ortalama MCV değerinin 110 μm^3 'den fazla olması kan örneğinin fetusa ait olduğunu doğrular. Fetal hareketleri azaltmak için kısa etkili parolitik ajanlar verilebilir. Vekuronyum veya atraküryum kullanılabilir. Fetal kan örneklemeğinde, hemoglobin defisiti gebelik yaşına göre ortalamanın 2 SS altındaysa (<0.84 MoM) veya hematokrit düzeyi %30'un altındaysa anemi tanısı kesinleşir ve kan transfüzyonuna başlanır. Fetal hematokrit %30'dan fazlaysa, transfüzyon gerekli değildir, ancak klinik koşullara bağlı olarak 1 veya 2 hafta içinde yeniden örnekleme önerilebilir.

Transfüzyon esnasında fetal kalp ultrasonografi ile izlenir. Eğer işleme bağlı fetal bradikardi gelişirse transfüzyon durdurulur ve fetal kalp atımı normale dönene kadar beklenir ardından transfüzyon hızı yavaşlatılarak transfüzyona devam edilebilir. Fetal bradikardinin 30 saniyeden daha uzun sürmesi durumunda işleme son verilerek anneye resusitasyon pozisyonu verilir ve oksijen uygulanır. Acil sezeryan ile doğum

kararı ağır bradikardi gelişmesi ya da deselerasyonunun 3 dakikadan uzun süreli olması durumunda gebelik haftasıyla değerlendirilerek verilebilir (67).

Transfüzyon bittiğinde kontrol kan sayımı için örnek alınır. Paralitık ajan uygulanmışsa transfüzyon tamamlanınca fetal hareketler geri dönene kadar fetüs izlenmeye devam edilir. Yapılan çalışmalarda işleme bağlı fetal kayıpların büyük oranda ilk 24 saatte meydana geldiği görülmüştür. Bu nedenle transfüzyondan sonraki gün ultrasonografi kontrolü önerilir.

2.5.4. Sonraki İntrauterin Transfüzyon Zamanının Planlanması

Duyarlılaştırılmış gebeliklerde fetal anemi gelişiminin taramasında ve ilk intrauterin transfüzyon zamanının hesaplanmasında MCA PSV ölçümü kullanılır. Gebelik haftasına göre 1.5 MoM eşik değeri alınarak MCA PSV değerlerinin, fetal kan örneklemeyle doğrulandığı bir çalışmada MCA PSV'nin şiddetli fetal anemi tanımlamada %100 duyarlılık, %12 yanlış pozitiflik oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (2). Benzer çalışmalarda genel olarak daha düşük doğruluk oranları saptanmıştır. Ancak intrauterin transfüzyon işlemi uygulandıktan sonra, MCA PSV ölçümünün duyarlılığı azalır ve yanlış pozitiflik oranı artar. Tekrarlayan intrauterin transfüzyonlarda sonraki transfüzyon zamanlamasının MCA PSV Doppler ölçümleri ile fetal anemi korelasyonu azalır çünkü fetal transfüzyon sonrası dolaşımdaki erişkin eritrositler MCA PSV ölçümlerinde farklılıklar gözlenmesine neden olur (72). Tekrarlayan intrauterin transfüzyon işlemleri sonrası MCA PSV değerleri kullanılacaksa, şiddetli fetal anemi tanısında eşik değeri olarak 1.5 MoM'dan daha yüksek değerlerin belirlenmesi önerilmiştir (73). İkinci transfüzyonu takiben, sonraki transfüzyonların zamanlaması, MCA-PSV eşik değeri yanı sıra altta yatan patoloji, fetal durum ve posttransfüzyon fetal hematokrit temelinde de kişiselleştirilmelidir.

Sonraki transfüzyon zamanının hesaplanmasında MCA PSV ölçümü dışında alternatif bir yaklaşım ise hemoglobin ve hematokritin günlük azalma değerine dayanır. İlk transfüzyondan sonra hemoglobinde günde 0.4 g/dl ve hematokritte %1, ikinci transfüzyondan sonra hemoglobinde günde 0.3 g/dL, üçüncü transfüzyondan sonra ise hemoglobinde günde 0.2 g/dl düşme beklenir. Hemoglobin bazal değer altına düştüğünde tekrar intrauterin transfüzyon planlanır (74). Üçünü intrauterin transfüzyon yapıldıktan sonra genellikle fetal eritropoez baskılanır. Fetal kanın

nerdeyse tamamı donör erişkin eritrositlerden oluşmuş hala gelir. Transfüzyon işlemleri arasındaki zaman 3. intrauterin transfüzyondan sonra, 3 hafta hatta 1 aya kadar uzatılabilir. Donör eritrositlerin yaşam süresi fetal dolaşımında normal yaşam sürelerinden kısa olabilmektedir. Hidrops olmayan fetüslerde günlük hematokrit düşüşü %1 iken hidrops olan fetüslerde günlük hematokrit düşü %2 kadar yüksek hızda olabilmektedir (75). Fetomaternal kanamanın devam etmesi veya yeni eritrositlere karşı maternal antikör oluşturulması da fetal hematokrit düşüşünü hızlandırabilir (23). Fetal yaşamın 35. haftasından sonra ise işleme bağlı fetal kayıp ve komplikasyonlar değerlendirilerek transfüzyon önerilmez. Son intrauterin transfüzyon işleminin uygulanmasını takiben ortalama 3 hafta sonra, yaklaşık olarak 37. haftada doğum indükasyonu önerilir.

2.5.5. İşleme Bağlı Komplikasyonlar

İntrauterin transfüzyon işleminde en sık görülen komplikasyonlar ponksiyon alanına kanama ve fetal bradikardi olarak bildirilmiştir (76). Fetal bradikardi genellikle geçicidir. Fetal bradikardinin 3 dakikadan uzun sürdüğü ya da şiddetli bradikardi gelişen durumlar acil sezaryen ile doğumla sonuçlanabilir. Ponksiyon alanında görülen kanamalar ise genellikle kendiliğinden iyileşmektedir. Fetal neonatal ölüm, acil sezaryen ile doğum, enfeksiyon, erken membran rüptürü, İntravasküler hacim ve viskozite artışı hemodinami değişimi nedeniyle oluşabilecek fetal nöral hasar, fetal yaralanma, plasental damarlarda yaralanma, fetomaternal kanama ve maternal antijenlere karşı alloimmunizasyon oluşabilecek diğer komplikasyonlardır. 1981 yılından beri uygulanan intravasküler İUT tedavisinin komplikasyonlarını inceleyen ilk büyük çalışma 2005 yılında yayınlanmıştır. 1988- 2001 yılları arası 254 fetüse uygulanan 740 transfüzyon işlemi incelenmiştir (77). Fetuslerin %21'inde hidrops mevcut olan bu kohortta genel sağ kalım %89 ve komplikasyon oranı %3 olarak saptanmıştır. Acil searyen oranı %2.4, işleme bağlı fetal kayıp oranı %1.6'dır. Fetal kayıp oranları 20 hafta altındaki gebeliklerde %5.6 olarak daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda hidropik fetüslerin, fetal kayıp açısından daha riskli olduğunu belirtilmiştir. Erken membran rüptürü ve erken doğum oranı işleme bağlı nadir karşılaşılan komplikasyonlardır. Erken membran rüptürü %0.1, enfeksiyon oranı %0.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada invaziv işlemin mortalitesi kadar fetal aneminin

altta yatan nedeninin de mortaliteye neden olabileceği belirtilmiştir. Fetal paralizinin işleme bağlı komplikasyon gelişimini azalttığı ve transfüzyon güvenliğini arttırdığı vurgulanmıştır. 1990-2010 yılları arasında intrauterin transfüzyonun işleme bağlı gelişen komplikasyonların ve perinatal sonuçların incelendiği bir çalışmada 284 transfüzyon işlemi ve 84 fetal anemi olgusunda komplikasyon oranı %4.9, perinatal kayıp oranı %1.4 olarak saptanmıştır (78). İntrauterin transfüzyon komplikasyonlarının incelendiği 2015 yılında yayınlanan bir diğer kohortta 56 fetüs ve 135 intrauterin transfüzyon işleminde komplikasyon oranı %1.5 olarak saptanmıştır (76). Fetüslerin %12'sinde hidrops olan bu çalışmada fetal neonatal ölüm meydana gelmemiştir. Komplikasyonlardan en sık görülenleri literatürdeki diğer çalışmalarda da olduğu gibi fetal bradikardi görülme oranı %4, ponksiyon alanından 1 dakikadan uzun süren kanama oranı %5 olarak bildirmiştir. Bu kohortta neonatal ölüm görülmemiş bunun nedeni çalışma grubundaki hidrops vakalarının azlığı olabileceği bildirilmiştir.

2.5.6. Maternal, Perinatal ve Neonatal Sonuçlar

Alloimmunizasyonun neden olduğu şiddetli fetal aneminin günümüzde etkin ve tek tedavisi İUT işlemidir ancak işlemin kendisi de fetomaternal kanamaya yol açarak ek antijenlere karşı duyarlılaşma riski oluşturur. Yapılan bir kohort çalışmasında intrauterin transfüzyon işleminden sonra kadınların %25 inde ek antikorlarla duyarlılaşma gerçekleşmiştir ve işlem transplasental gerçekleştirildiğinde riskin en fazla olduğu gösterilmiştir (79). Birden fazla antikorun varlığı hastalığın daha ağır seyretmesine neden olabilir.

Günümüzde fetal anemi tedavisinde intrauterin fetal transfüzyon ile perinatal sağ kalım oranları %90 üzerine çıkarılmıştır, hidrops mevcut olduğunda dahi sağ kalım oranları %80'e varmaktadır (6,7). Elbette sağ kalım oranları üzerine merkezlerin tecrübesi, erken başvuru ve vakaların şiddetinin etkisi yüksektir. Tedavi başlangıcında fetusta hidrops gelişmiş olması ve transfüzyona ihtiyacın erken gebelik haftalarında gelişmesi sağ kalım oranlarını düşüren en önemli iki faktördür (77). Erken gebelik haftalarında fetusta şiddetli anemi ve hipoksinin yarattığı ağır hasar zemininde fetüsün intrauterin transfüzyon işlemin yaratacağı hemodinamik değişiklikleri tolere edememesi, fetal yapıların immatür olması nedeniyle transfüzyon sırasında teknik sorunlar perinatal kayıp oranlarını artırmaktadır (80). Gebelik haftasına göre fetal

kayıp oranlarının incelendiği 1422 İUT işleminin dahil edildiği bir çalışmada 20. gebelik haftası altında transfüzyon uygulanan grupta sağ kalım oranı %76, 20. Gebelik haftası üzerinde sağ kalım oranı %92 olarak saptanmıştır (11). Bu çalışmada hidrops gelişmiş olması fetal sağ kalımı azaltan bağımsız bir değişken olarak bildirilmiştir.

FYHH tedavisinde doğum sonrası yönetim hiperbilirubineminin tedavi edilmesine ve kernikterusun önlenmesine dayanır. Öncelikle fototerapi ve transfüzyonlar kullanılır. Yenidoğanda doğum sonrası kısa vadede sık karşılaşılan problemler neonatal anemi, trombositopeni kolestaz ve solunum hastalıkları olarak karşımıza çıkmaktadır. Birden fazla İUT işlemi uygulanan yenidoğanlar dolaşımlarındaki retikülosit yokluğu nedeniyle doğum anında anemik olmasa da takip eden birkaç hafta içinde anemik hala gelerek transfüzyona ihtiyaç duyabilirler.

İsveç'te yapılan 20 yıllık bir zaman dilimi boyunca eritrosit alloimmünizasyonundaki tüm intravasküler transfüzyon vakalarının incelendiği, 86 gebelikte 284 İUT işleminin uygulandığı çalışmada doğumda ortalama gebelik haftası 36 hafta olarak bulunmuştur ve yenidoğanların %61,2'si exchange transfüzyon almıştır %97,5'i fototerapi almıştır. Tamamlayıcı transfüzyon ihtiyacı %28 oranında olmuş ve yüksek konjuge bilirubin seviyeleri, hiperferritinemi sonucu neonatal kolestaz gelişimi de sıklıkla izlenmiştir (78). Yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye bağlı sensörinöral işitme kaybı gelişebileceğinden neonatal dönemde ve 2 yaşında olmak üzere işitme tarama testi yapılması önerilir. Uzun vadeli incelemelerde transfüzyon yapılan veya İUT ile tedavi edilen ağır hemolitik hastalık geçiren çocuklarda genellikle normal nörolojik sonuçlar bulunmuştur (9,81). LOTUS (intra-Uterin transfüzyon sonrası Long-Termfollowup) çalışması FYHH'da intrauterin transfüzyon ile tedavi edilen çocukların uzun vadede nörogelişimsel sonuçlarını araştıran büyük bir çalışmadır (82). Çalışmada genel sağ kalım %90; serebral palsy, ciddi gelişimsel gecikme, sağırılık ve körlüğün incelendiği nörogelişimsel bozukluk insidansı %4,8 ciddi gelişimsel gecikme insidansı toplumla benzer olarak bulunmuştur.

2.6. ANEMİ RİSKİ TAŞIYAN FETÜSÜN DOĞUM ZAMANININ PLANLANMASI

Anemi riski taşıyan veya İUT işlemiyle tedavi edilen fetüsün doğumunun planlanması konusunda kesin kararlar yoktur. Takiplerde klinisyen fetüsün sadece

hafif fetal hemoliz hafif anemi riski olduğunu düşünüyorsa, 37-38. gebelik haftalarında doğum indüksiyonu planlanmalıdır. Anemik olmayan veya hafif orta derecede anemisi bulunan ve prematüre olmayan bir fetus doğurtmak amaçtır.

Intrauterin transfüzyon tedavisi alan bebeklerde ise intrauterin fetus ölümü (IUFÖ) riski, tanı ve tedavideki invaziv prosedürlerin riski, prematürite riski, fetal anemi ve hiperbilirubineminin mortalitesi klinisyen tarafından değerlendirilerek doğum planlanmalıdır (83,84). Günümüzde yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde 32 gebelik haftasının üzerinde doğan bebeklerde neonatal sağ kalım pek çok merkezde %95'in üzerindedir. Bu nedenle bazı uzmanlar son İUT'un fetal akciğer maturasyonu için steroid uygulamayı takiben 32. Gebelik haftasında yapılmasını önermektedir. Bazı uzmanlar ise 36. gebelik haftasına kadar intrauterin transfüzyonun neonatal mortaliteyi azaltacağını savunmaktadır ve 37-38. GH'da doğumu önermektedir (83).

Genel olarak invaziv işlemin mortalite riski göz önüne alınarak son İUT işlemi 35. Haftayı geçmeyecek şekilde planlanmaktadır. Aynı zamanda anemi riski taşıyan bir fetus doğurtulurken gerekli hazırlıklar yapılmalı doğumda uygun yenidoğan ekibi bulunmalı, gerekirse transfüzyon için kan hazırlıkları yapılmış olmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalığı ve Doğum Kliniği'nde retrospektif kohort çalışması olarak planlandı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi etik kurulundan 2020 yılında alınan 151 numaralı onay ile başlandı.

Çalışmamızda Ocak 2014- Aralık 2020 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Kliniğinde İndirekt Coombs pozitifliği nedeniyle takipli tüm gebelikler retrospektif olarak incelendi.

Alloimmunizasyon riski bulunan duyarlı gebelerde İndirekt Coombs testinde 1/16 antikor titresine ulaşıldığında ve aşıldığında MCA PSV değerlendirmelerine başlandı. Ölçümlerde orta-şiddetli anemi riski için 1.5 MoM değeri sınır olarak kabul edildi. Hastanemiz dışındaki merkezlerde doğum yapan, Rh dışı alloimmunizasyon olguları ve bunlara bağlı gelişen fetal anemi nedeniyle takipli veya bu nedenlerle intrauterin transfüzyon işlemi uygulanan gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Belirtilen kriterlere sahip 112 hasta çalışmamıza dahil edildi ve bu hastalardan 18 hastaya 42 İUT işlemi uygulandı.

Çalışmamıza katılan Rh immünizasyonu mevcut tüm gebelerde MCA PSV testinin orta-şiddetli fetal anemi tanısında duyarlılık, özgüllük, yanlış pozitiflik oranları incelendi. MCA PSV değerlendirmelerinde orta-şiddetli fetal anemi saptanmayan olgular doğuma kadar periyodik MCA PSV doppler değerlendirmeleri ile takip edildi. MCA PSV değerlendirmelerinde orta-şiddetli fetal anemi saptanan olgularda ise fetal kan örneklemeleri ile anemi doğrulandı ve intrauterin transfüzyon tedavisi uygulandı.

Fetal kan örneklemesi uygulanan ve intrauterin transfüzyon ile tedavi edilen olguların ultrasonografide hidrops bulguları, transfüzyon işlemi öncesi MCA PSV değerleri, işlem öncesi hematokrit değerleri, transfüzyon miktarları, işlem sonrası hematokrit değerleri, işleme bağlı komplikasyonlar, fetal neonatal ölüm oranları ve yenidoğan verileri değerlendirildi. İUT uygulanan olgular için işleme bağlı gelişen komplikasyonlar; işlem sonrası 7 gün içerisinde gelişen erken membran rüptürü,

preterm eylem ve intrauterin enfeksiyon, işlem sonrası ilk 24 saatte gelişen fetal distres nedeniyle yapılan acil sezaryen, işlem sonrası fetal ve neonatal ölüm olarak sınıflandırıldı. İntrauterin transfüzyon işlemine bağlı komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gebeler; hidrops olan ve hidrops olmayan olgular karşılaştırıldı.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın verileri değerlendirilirken istatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 26.0 programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde standart sapma, ortalama, minimum, maksimum, medyan, frekans, oran tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri kullanılmıştır. Gruplara göre normal dağılım Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Eşit dağılım izlenen parametrik değerler student t testinin uyarlaması olan Welch'in t-testi ile; parametrik olmayan değerler ki kare ve Kruskal-Wallis Rank Sum testiyle değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerin sonuçları $\pm$ standart sapma (SS) olarak verilmiştir. Tip I hata değerinin, % 5'in altında olduğu durumlar ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 112 gebeden ciddi fetal anemi riski mevcut olan gebelikler fetal kan örnekleme yapılarak İUT işlemi ile tedavi edildi. Ciddi fetal anemi riski olmayan gebelikler periyodik doppler incelemeleriyle doğuma kadar takip edildi ve doğum öncesi MCA PSV ölçümleri ve doğum sonrası kord kanında çalışılan hemogram ile fetal anemi açısından değerlendirildi.

Tablo 3. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	ORTALAMA±SS veya
Yaş, Yıl Ortalama±SS	30.81 ± 5.14
Gravida, Ortalama±SS	5.02 ± 2.77
Parite, Ortalama±SS	3.38 ± 2.41
Abortus, Ortalama±SS	0.60 ± 1.08
Hidrops bulgusu	12/112 (%10,71)
Doğumdaki gebelik haftası, Ortalama±SS	36,17 ± 4,22
Doğum kilosu, gram, Ortalama±SS	2732,25 ± 755,56
APGAR skoru 1. Dk, Ortalama±SS	7,19 ± 1,98
APGAR skoru 5. Dk, Ortalama±SS	8,70 ± 1,68
YYBÜ'nde tedavi ihtiyacı	68/104 (%65,39)
Fototerapi ihtiyacı	62/100 (%62,00)
Exchange transfüzyon ihtiyacı	26/100 (%26,00)
Sağ kalım	100 (%89,29)
Neonatal ölüm	4 /112 (%3,57)
Fetal ölüm	8/112 (%7,14)
Yenidoğan kord total bilirubin mg/dL, Ortalama±SS	7,14 ± 3,53
Geç anemi	9/104 (%8,65)
Yenidoğan kord pH, Ortalama±SS	7,17 ± 1,07
IVIG tedavisi	29/104 (%27,89)

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi. SS: Standart sapma. IVIG: İntravenöz immünglobulin

Çalışmamızdaki 112 gebenin demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde yaş ortalaması 30.81 ± 5.14 yıl, ortalama gravida sayıları 5.02 ± 2.77, ortalama parite sayıları 3.38 ± 2.41, ortalama abortus sayıları 0.60 ± 1.08'dir. (Tablo 3). İlk başvuru anında ultrasonografide 12 hastada hidrops bulgusu mevcuttu(%10,71). Doğumda ortalama gebelik haftası 36,17 ± 4,22 hafta, yenidoğan kilosu 2732,25 ± 755,56

gramdır. Yenidoğan 1. ve 5. dakika APGAR skorları ortalama $7,19 \pm 1,98$ ve $8,70 \pm 1,68$ olarak tespit edildi. Çalışmada toplam 8 intrauterin ölüm ve 104 canlı doğum gerçekleşti, ileri derecede prematür olan iki yenidoğan postpartum resüsitasyona rağmen kaybedildi, diğer iki yenidoğan ise ilk 28 gün içinde kaybedildi. Yenidoğanların %65,39'unda yenidoğan yoğunbakım ünitesinde tedavi edilme ihtiyacı gelişti, %26'sının kan transfüzyon ihtiyacı oldu. Yenidoğan kordon kanında bakılan total bilirubin değeri ortalama $7,14 \pm 3,53$ mg/dL olarak tespit edildi ve tüm yenidoğanların %62'si fototerapi tedavisi aldı. Yenidoğanların %27.89'una intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi uygulandı (29/104). Çalışmamıza katılan tüm hastaların doğumda kordon kanında bakılan kan gazında ortalama pH değeri $7,17 \pm 1,07$ olarak tespit edildi. Postnatal erken dönemde kord kanında anemi saptanmadığı halde 1-3 hafta arasında geç anemi gelişen 9 yenidoğan oldu, geç anemi saptanma oranı %8.65 olarak tespit edildi (9/104).

Çalışmamızda genel sağ kalım oranı %89,29'dur. Neonatal ölüm oranı %3,57 (4/112) olarak belirlenmiştir. Neonatal ölüm gerçekleşen 4 olgudan biri kistik fibrozis, biri ağır akciğer hipoplazisi biri 23 hafta dekolman nedeniyle prematür doğumdur. Olgulardan 4.'sü ise miad doğumdur ve kan değişimi tedavisi uygulanmış, 1. günde kaybedilmiştir.

Çalışmamızdaki 84 gebe takiplerinde MCA PSV ölçümleri 1.5 MoM sınır değerinin altında olması nedeniyle doğuma kadar periyodik olarak Doppler Ultrasonografi ile izlendi ve invaziv işlem yapılmadı. Gebelerden 28'inin ise fetal MCA PSV değerleri 1.5 MoM ve üzerinde tesbit edildi. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan 20 gebeye İUT işlemi planlandı. Gebelerden 2'si intrauterin transfüzyon hazırlıkları yapılırken, henüz işlem uygulanmadan fetal distres ve prematür eylemin başlaması nedeniyle acil olarak doğurtuldu. Toplam 18 hastaya 42 intrauterin transfüzyon işlemi uygulandı. İUT işlemi uygulanan 18 hastanın tamamının ilk fetal kan örneklemesinde fetal anemisi mevcuttu.

Gestasyonel yaştan 35 hafta üzerinde olduğu 8 gebelikte doğum indüksiyonu başlatıldı. Doğum indüksiyonu başlatılan 8 yenidoğanın 4'ünde doğum sonrası kord kanından çalışılan hemogramda neonatal kan transfüzyonunu gerektirecek anemi bulguları izlendi. Diğer dört hastadan birinde doğum sonrası kord kan örneğinde anemi mevcut değildi ancak yenidoğanın hemolitik hastalığı gelişti ve postpartum 13.günde

neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı oldu. Diğer 3 yenidoğanda ise anemi bulgusu izlenmedi ve kan transfüzyonu yapılmadı. Bu 3 yenidoğanın doğumda gebelik haftaları 37+3/7 hafta, 37+2/7 hafta, 36+1/7 haftaydı ve hepsinde MCA PSV trendlerinde artış mevcuttu, doğum kararları bu temelde verilmişti.

Çalışmaya katılan 112 gebeden yalnızca ikisi doğum öncesi MCA PSV ölçümünde 1.5 MoM orta- şiddeti anemi sınırının altında olarak değerlendirilmesine rağmen yenidoğanın göbek kordonundan çalışılan ilk hemogramda anemi saptandı ve neonatal transfüzyon uygulandı. Bu 2 gebenin doğumdaki gebelik haftaları 37+3/7 hafta ve 37+5/7 haftaydı.

Doğum öncesi MCA PSV ölçümünde orta-şiddeti anemi sınırının altında olarak değerlendirilen 6 gebede yenidoğanın göbek kordonundan çalışılan ilk hemogram değerinde anemi mevcut değildi ancak hemoliz ilerledi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki takip sürecinde neonatal exchange transfüzyon tedavisi ihtiyacı gelişti. Olgulardan 2'si doğumda 35. gebelik haftasının altındaydı ve doğum eylemi spontan başlamıştı. Diğer 4 olgunun doğumda gebelik haftaları 37-41 haftalar arasındaydı.

Tablo 4. MCA PSV değerlendirilmesi ile ilgili geçerlilik ölçütleri

MCA PSV'NİN ORTA-ŞİDDETLİ ANEMİYİ SAPTAMASINDA	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER
TÜM HASTALARDA	%92,31	%95,34	%85,71	%97,62
35 HAFTADAN KÜÇÜK GEBELİKLERDE	%100	%100	%100	%100
35 HAFTADAN BÜYÜK GEBELİKLERDE	%66,67	%94,74	%50	%97,30

Çalışmamızda orta-şiddetli anemi tahmininde 1.5 MoM sınır değeri olarak MCA PSV Doppler ultrasonografi ölçümleri %92.31 duyarlılık, %95.34 özgüllük, %4.65 yanlış pozitiflik oranlarıyla anemiyi saptamıştır. Pozitif prediktif değeri %85.71; negatif prediktif değeri %97.62'dir. Gebelik yaşı 35 haftadan küçük gebeliklerde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük saptanmıştır. Gebelik yaşı 35 haftadan büyük 82 gebenin yapılan değerlendirmesinde ise %66.67 duyarlılık ve %94.74 özgüllük, %50 pozitif prediktif değeri, %97.3 negatif prediktif değeri, %5.26 yanlış pozitiflik oranı saptanmıştır.

MCA PSV değerleri 1.5 MoM'un üzerinde bulunan gebelik yaşı 35 haftadan küçük 18 fetusa 42 kez intrauterin transfüzyon işlemi uygulandı. Her fetüs için ortalama transfüzyon sayısı 2'dir ve işlem en fazla 5 kez uygulanmıştır. İşlemin uygulandığı en küçük gebelik haftası 18+6/7 hafta ve en büyük gebelik haftası 33+3/7 haftadır.

Tablo 5. İUT işlemi uygulanan olguların demografik ve klinik özellikleri

	ORTALAMA±SS veya SAYI(%)
Yaş, Yıl,Ortalama±SS	30,83 ± 4,94
Gravida, Ortalama±SS	4,55 ± 1,94
Parite, Ortalama±SS	2,66 ± 1,23
Abortus, Ortalama±SS	0,88 ± 1,56
Gebelik haftası (ilk İUT işleminde) Ortalama±SS	26,13 ± 3,94
Hidrops (ilk İUT işleminde)	10/18(%55,56)
MCA PSV (cm/s) (ilk İUT işleminde), Ortalama±SS	62,45 ± 10,86
Fetal hct (%) (ilk İUT'da fetal kan örneklemesinde)	%15,62 ± 8,01
Transfüzyon sayısı, Ortalama±SS	2,33 ± 1,41 (min:1-max:5)
Yeni doğan kord hct (%)	%23,30 ± 10,43
Sağ kalım	11/18 (%61,11)

hct: hematokrit

Transfüzyon uygulanan 18 gebenin yaş ortalaması 30,83 ± 4,94 yıldır. Gebelerin ortalama gravida sayıları 4,55 ± 1,94, ortalama parite sayıları 2,66 ± 1,23, ortalama abortus sayıları 0,88 ± 1,56'dır (Tablo 5). İlk transfüzyon işlemi öncesi incelemelerde ultrasonografide hidrops bulgusu 10 hastada mevcuttu (%55,56). İlk intrauterin transfüzyon işleminde ortalama MCA PSV değerleri 62,45 ± 10,86 cm/sn olarak bulundu. İlk işlemde ortalama gebelik haftası 26,13 ± 3,94 hafta, ilk transfüzyon öncesi yapılan fetal kan örneklemesinde hematokrit değeri ortalama %15,62 ± 8,01'di. İntrauterin transfüzyon işlemi uygulanan fetüslerde sağ kalım %61,11 (11/18) ve yenidoğan kord hct değeri %23,30 ± 10,43 olarak saptanmıştır.

Tablo 6. İntrauterin transfüzyon işlemi sonrası neonatal sonuçlar

	ORTALAMA±SS veya
Doğumdaki gebelik haftası, Ortalama±SS	30,28 ± 4,73
Doğum kilosu, gram, Ortalama±SS	1829,38 ± 638,01
34. gebelik haftasından önce doğum	12/18 (%66,67)
IUFÖ (İntrauterin fetus ölümü)	7/18 (%38,89)
Yenidoğan kord Ph, Ortalama±SS	7,34 ± 0,09
APGAR skoru 1. Dk, Ortalama±SS	4,18 ± 2,44
APGAR skoru 5. Dk, Ortalama±SS	6,63 ± 2,29
YYBÜ'nde tedavi ihtiyacı	11/11(%100)
Fototerapi ihtiyacı	11/11(%100)
Exchange transfüzyon ihtiyacı	10/11 (%90,90)
IVIG tedavisi	10/11 (%90,90)
Yenidoğan kord total bilirubin mg/dL,	8,29 ± 3,17
Tamamlayıcı transfüzyon ihtiyacı	2/11 (%18,18)
Assit boşaltılması	1/11 (%9,09)
Şiddetli erken anemi (hct <%25)	7/11 (%63,64)
Neonatal ölüm	0

Transfüzyon işlemi uygulanan fetüslerin yenidoğan verileri incelendiğinde doğumda ortalama gebelik haftası 30,28 ± 4,73 hafta ve ortalama doğum kilosu 1829,38 ± 638,01 gramdır. APGAR skorları 1. dakikada ortalama 4,18 ± 2,44 ve 5. dakikada ortalama 6,63 ± 2,29'dur. Yenidoğan kord kanında çalışılan kan gazında pH değeri ortalama 7,34 ± 0,09; total bilirubin değeri ortalama 8,29 ± 3,17 mg/dL olarak saptanmıştır. İntrauterin transfüzyon uygulanan yenidoğanların hepsi yenidoğan yoğunbakım ünitesine gitmiş ve fototerapi tedavisi almıştır. Yenidoğanların %90,90'ına intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi uygulanmıştır (10/11).

Bir yenidoğanda batin ve plevradan doğum sonrası parasentez ve torasentez uygulanarak assit boşaltılmıştır. Yenidoğanların 7'sinde doğumda kord kanında hct %25'in altında saptanmıştır; erken şiddetli anemi nedenli acil transfüzyon uygulanma oranı %63,64'tür (7/11). İUT tedavisi uygulanan tüm yenidoğanlarda neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı ise %90,90 (10/11)'dır.

Toplam 42 İUT işleminde 7 fetal ölüm gerçekleşmiştir, neonatal ölümle karşılaşılmamıştır.

Tablo 7. İntrauterin transfüzyon işleminde gelişen komplikasyonlar

İntrauterin transfüzyon işleminde gelişen	SAYI
Fetal ölüm	7
Fetal distres	3
Erken membran rüptürü	0
Preterm eylem	0
Neonatal ölüm	0

Toplam 42 intrauterin transfüzyon işlemi esnasında 9 komplikasyon gelişmiştir. 7 fetal ölüm ve 3 fetal distres meydana gelmiştir. Perinatal ölüm oranı her işlem için %16,67 (7/42) ve komplikasyon oranı %21,43 (9/42)' tür. Fetal ölüm gerçekleşen olgularda tanının konulduğu ortalama gebelik haftası $23,43 \pm 3,72$ ve hidrops bulgusu fetüsten 5'inde mevcuttur. İntrauterin transfüzyon işlemine bağlı preterm eylem ve erken membran rüptürü izlenmemiştir.

Fetal distres gelişen 3 olgudan birinde işlem esnasında uzamış fetal bradikardi görülmüş, transfüzyon sonlandırılmış ve resüsitasyon uygulanmış olmasına rağmen düzelmemesi nedeniyle acil sezaryen ile doğum gerçekleştirilmiştir. Diğer 2 fetusta da işlemi takip eden 24 saat içerisinde non stress test (NST) takibinde deselerasyon ve bradikardi gelişmesi nedeniyle acil sezaryen doğum gerçekleştirilmiştir. İntrauterin transfüzyon işlemine bağlı gelişen 3 fetal distres olgusunda bir canlı doğum, 2 ölü doğum olmuştur. Fetal ölüm gerçekleşen olgulardan 5'inde hidrops bulgusu mevcuttur ve olguların gebelik haftaları $21+1/7$ hafta ile $29+1/7$ hafta arasındadır.

Gestasyonel yaşın 24 hafta altında olduğu 12 intrauterin transfüzyon işlemi uygulanmıştır ve %25 (3/12) perinatal ölüm oranı en yüksek bu gebelik haftalarında izlenmiştir. Fetal ölüm görülen 7 gebelikten 6'sı 28. gebelik haftasından küçüktür.

Olgular intrauterin transfüzyon işleminde komplikasyon gelişen ve komplikasyon gelişmeyenler olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Komplikasyonla karşılaşılmayan grupta transfüzyon işleminde ortalama gebelik haftası $26,77 \pm 4,10$ hafta ve komplikasyon gelişen grupta ortalama $26,20 \pm 3,87$ hafta olarak bulunmuştur.

Tablo 8. İUT işlemine bağlı komplikasyon gelişmeyen ve komplikasyon gelişen olguların karşılaştırılması

	Komplikasyon olmayan (n=33)	Komplikasyon olan (n=9)	P değeri
Gebelik haftası, Ortalama±SS	26,77± 4,10	26,20 ± 3,87	0.704
Hidrops bulgusu	23/33 (%69,70)	6/9 (%66,66)	0.863
MCA PSV (cm/s), Ortalama±SS	62,27 ± 11,39	65,52 ± 8,48	0.385
Transfüzyon öncesi hct (%),Ortalama±SS	16,06 ± 7,50	18,2 ± 8,35	0.578
Transfüzyon miktarı (ml), Ortalama±SS	59,90 ± 34,98	41,66 ± 26,22	0.105
Transfüzyon sonrası hct (%),Ortalama±SS	35,71 ± 8,20	33,66 ± 16,77	0.927

Komplikasyonla karşılaşılmayan grupta hidropslu fetüsler %69,69 (6/9) oranında mevcuttu, işlem öncesi ortalama MCA PSV değeri $62,27 \pm 11,39$ cm/sn ve ortalama hematokrit değeri $16,06 \pm 7,5$, işlemde transfüze edilen kan hacmi ortalama $59,90 \pm 34,98$ ml ve işlem sonu ortalama hematokrit değeri $35,71 \pm 8,20$ olarak bulundu. Komplikasyon gelişen grup incelendiğinde ise işlem anında fetüslerin % 66,6'sında hidrops mevcuttu (23/33), işlem öncesi ortalama MCA PSV değeri $65,52 \pm 8,48$ cm/sn ve ortalama hematokrit değeri $18,2 \pm 8,35$, işlemde transfüze edilen ortalama kan hacmi $41,66 \pm 26,22$ ml ve işlem sonu ortalama hematokrit değeri $33,66 \pm 16,77$ olarak bulunmuştur.

İki grup arasındaki ortalama gebelik haftası, işlem öncesi ortalama MCA PSV değeri, işlem öncesi ortalama hematokrit değeri, işlem sonrası ortalama hematokrit değeri Student t testinin uyarlaması olan Welch'in t-testi ile değerlendirilmiştir. Olgular arasında gebelik haftası ($p=0.704$), transfüzyon öncesi MCA PSV değeri ($p=0.385$), transfüzyon öncesi fetal hematokrit değeri ($p=0.578$), transfüzyon sonrası hematokrit değeri ($p=0.927$), transfüze edilen kan miktarı ($p=0.105$) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup hidrops bulgusu açısından Kruskal-Wallis Rank Sum testiyle değerlendirilmiş, hidrops varlığının komplikasyon üzerine etkisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.863$).

Tablo 9. İUT işlemi uygulanan olgularda hidrops bulgusuna göre sağ kalım oranlarının karşılaştırılması

	Hidrops olmayan (n=13)	Hidrops olan (n=29)	P değeri
Komplikasyon sayısı	3/13 (%23,08)	6/29 (%20,69)	0.863
Fetal distres	1	2	0.927
Fetal ölüm	2	5	0.882
Neonatal ölüm	0	0	-
Perinatal mortalite oranı	2/13 (%15,39)	5/29 (%17,24)	0.882
Sağ kalım oranı	11/13 (%84,62)	24/29 (%82,76)	0.882

Olgular, intrauterin transfüzyon işlemi esnasında ultrasonografide hidrops bulgusu olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Transfüzyon işlemi öncesi hidrops bulgusu mevcut olan 29 olgunun 6'sında komplikasyon gelişmiştir, komplikasyon oranı %20,69'dur. Hidrops bulgusu olmayan 13 olgunun ise 3'ünde komplikasyon gelişmiştir ve komplikasyon oranı %23,08'dir.

Sağ kalım oranları, hidrops olan olgularda %82.76, hidrops olmayan olgularda %84.62'dir. Perinatal mortalite oranları hidrops mevcut olan olgularda %17,24 ve hidrops olmayan olgularda ise %15,39'dur. Hidrops olan ve olmayan hastalar arasında perinatal ölüm oranı, işleme bağlı gelişen fetal distres, fetal ölüm ve sağ kalım oranları non-parametrik bir test olan Kruskal-Wallis Rank Sum testi ile karşılaştırılmıştır. Perinatal ölüm (p=0,882), işleme bağlı gelişen fetal distres (p=0,927), fetal ölüm (p=0,882), komplikasyon oranları (p=0,863) ve sağ kalım oranları (p=0,882) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Kliniğinde Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında, Rh immunizasyonuna bağlı fetal anemi ön tanısıyla MCA PSV ölçümleriyle takipli ve hastanemizde doğum yapan 112 gebenin perinatal ve neonatal sonuçlarını inceledik. Doppler ultrasonografi taramasında ciddi fetal anemi riski mevcut olan gebelikler fetal kan örnekleme yapılarak İUT işlemi ile tedavi edildi. Ciddi fetal anemi riski olmayan gebelikler periyodik dopler incelemeleriyle doğuma kadar takip edildi ve doğum öncesi MCA PSV ölçümleri ve doğum sonrası kord kanında çalışılan hemogram ile fetal anemi açısından değerlendirildi. Verilerimize göre tüm hastalarda neonatal sağ kalım oranını %89,29 olarak bulduk.

Hastanemizin 6 yıllık verilerini incelediğimiz çalışmamızda Rh immunizasyonuna bağlı orta-şiddetli anemi tahmininde, 1.5 MoM sınır değer olarak alınarak, MCA PSV Doppler ultrasonografinin %92.31 duyarlılık, %95.34 özgüllük, %4.65 yanlış pozitiflik oranlarıyla fetal anemi saptadığını gördük. Pozitif prediktif değer %85.71; negatif prediktif değer %97.62'dir. Gebelik haftası 35 haftadan küçük hastalarda %100 duyarlılık ve %100 özgüllük saptanmıştır. Gebelik haftası 35 haftadan büyük 82 hastanın yapılan değerlendirmesinde ise %66.67 duyarlılık ve %94.74 özgüllük, %50 pozitif prediktif değer, %97.30 negatif prediktif değer %5.26 yanlış pozitiflik oranı saptanmıştır.

Mari ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları çalışmada anemi riski olan 111 fetusun hemoglobin düzeyini kordosentez ve MCA PSV ölçümü ile değerlendirerek normal hb düzeyine sahip 265 fetusla karşılaştırmıştır. MCA PSV eşik değeri olarak 1.5 medyanın katı (MoM) , şiddetli fetal anemi için hemoglobin 0.55 MoM sınır olarak kabul ettikleri çalışmada MCA PSV ölçümlerinin şiddetli fetal anemi için duyarlılığı %100, yanlış pozitiflik oranı %12 olarak saptanmıştır (2). 2009 yılında, Pretlove ve arkadaşları fetal anemi için MCA Doppler ölçüm çalışmalarının tanısal değeri üzerine 1639 katılımcı ile yirmi beş çalışmanın dahil olduğu bir meta-analiz yayınlamıştır (3). Bu meta analizde MCA PSV için 1.5 medyan katı (MoM) eşik değer kabul edilmiştir. Şiddetli fetal anemi, iki grup olarak hemoglobin değerinde 0.55

MoM eşik değeri veya olması gereken hemoglobin değerlerinin 5 standart sapma (-5 SS) ve altı kabul edilerek değerlendirilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Şiddetli aneminin saptanmasında %75,5 duyarlılık ve %90,8 özgüllük bildirilmiştir (3).

Çalışmamızda gebelik haftası 35 hafta üzerinde olan ve MCA PSV değerlendirmesinde 1.5 MoM sınır değeri geçen 8 gebelikte doğum indüksiyonu başlatılmıştı. Yenidoğanların 4'ünde doğum sonrası kord kanından çalışılan hemogramda neonatal kan transfüzyonunu gerektirecek anemi bulguları izlendi. Diğer dört yenidoğandan birinde ise doğum sonrası kord kan örneğinde anemi mevcut değildi ancak yenidoğanın hemolitik hastalığı gelişti ve postpartum 13.günde neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı oldu. Diğer 3 yenidoğanda ise anemi bulgusu izlenmedi ve kan transfüzyonu yapılmadı. Bu 3 yenidoğanın doğumda gebelik haftaları 37-38 hafta arasındaydı ve hepsinde MCA PSV trendlerinde artış mevcuttu, doğum kararları bu temelde verilmişti.

Zimmermann ve arkadaşları da 2002 yılındaki çalışmalarında 35. gebelik haftası sonrası fetal hemoglobin değerleri ile MCA PSV ölçümleri arasındaki korelasyonun kaybolduğunu ve 35 hafta üzerindeki gebeliklerde MCA PSV'nin ciddi anemiyi öngörmeye pozitif prediktif değerinin azaldığını göstermiştir (5). Mari ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında, MCA PSV değeri sınır değerin biraz üzerinde tespit edilirse taramanın 2-3 gün sonra tekrar edilmesini önermiştir. Değer artmaya devam ederse invaziv yöntem planlanmalı; değer yaklaşık olarak aynı, azalmış veya değişmemişse taramanın 1 hafta sonra tekrarlanmasını önermiştir. Bu yaklaşım ile 35. Gebelik haftasından sonra da yanlış pozitiflik oranının büyük ölçüde azaldığını ve fetal anemi riski taşıyan hastaların 38.-40. Gebelik haftalarına kadar güvenle takip edilebileceğini savunmuşlardır (53).

Çalışmamızda da literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur. Mari ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında belirtildiği gibi MCA PSV ölçümü şiddetli fetal anemi tanısında güvenle kullanılan gereksiz invaziv işlem sayısını %70 oranında azaltan güvenilir bir tarama yöntemidir (53). MCA PSV testi tarama yöntemi olarak kullanılarak, Rh immünizasyonu olan gebeliklerin fetal anemi açısından takibi hastanemizde de başarıyla yapılmaktadır. Çalışmamıza katılan 112 gebeden yalnızca ikisi doğum öncesi normal aralıkta MCA PSV değerlerine sahip olmasına rağmen doğumda fetal anemi saptanmış ve neonatal transfüzyon uygulanmıştır. Bu iki gebelik

37-38. gebelik haftasındadır. Doppler değerlendirilmesinde ciddi anemik olarak değerlendirilen ve İUT işlemi öncesi fetal kan örnekleme yapılan tüm gebelikler anemik olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza 2014-2020 yılları arasında kliniğimizde gerçekleştiren Rh dışı alloimmunizasyon ya da diğer sebeplerle oluşan fetal anemi tedavisinde uygulanan İUT işlemleri dahil edilmemiştir. Bu nedenle İUT uygulanan hasta grubunda hasta ve işlem sayısı kısıtlıdır. MCA PSV değerinde anemi saptanan, 35 haftadan küçük 18 hastaya yapılan 42 İUT işlemi incelendiğinde fetüslerde sağ kalım %61,11 olarak bulunmuştur.

1981 yılında Rodeck ve arkadaşlarının çalışmasında intrauterin transfüzyon işlemi sonrası fetüslerin sağ kalım oranı %72 olarak belirtilmiştir (39). Van Kamp ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan, 1988-2001 yılları arası 254 fetüse uygulanan 740 intrauterin transfüzyon işlemini incelediği kohortta genel sağ kalım %89 olarak bildirilmiştir (77). 2014 yılında Lindenburg ve arkadaşlarının metaanalizinde İUT işlemi uygulanan fetüslerin sağ kalım oranları hidrops mevcut olanlarda %80, hidrops olmayanlarda %93 gibi daha yüksek oranlarda bulunmuştur (86). Çalışmamızda literatürdeki sağ kalım oranlarından daha düşük bir sağ kalım oranı (%61,11) bulunmuştur. Daha düşük sağ kalım oranı ve yüksek fetal kayıp oranlarının olması hasta sayısının kısıtlı olması ve hastaların ilk başvuru anında hidrops fetalis geliştirmiş derin anemik ve çalışmaya katılan gebelerin erken gebelik haftasında olmasından kaynaklanabilir. 24 haftadan küçük ciddi anemik fetüslerde intrauterin transfüzyondan kaynaklanan komplikasyon riski daha yüksektir ve erken gebeliklerde posttransfüzyon hematokritin, kademeli ve daha az miktarda yükseltilmesi gerektiği belirtilmiştir (71). Aynı zamanda işlem sırasında fetal paralizi uygulanmamasının da fetal kayıp riskini artırdığını belirten yayınlar mevcuttur (11,86,87). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde intrauterin transfüzyon ile ilişkili fetal kayıp oranlarının %0,9 - %4,9 arasında olduğu görülmüştür (11,86,87).

Literatürde intrauterin transfüzyon işlemine bağlı maternal ve fetal komplikasyonlar erken membran rüptürü, preterm doğum eylemi, enfeksiyon koryoamniyonit, fetal distres, fetal ve neonatal kayıptır (88). En sık gözlenen komplikasyonlar perinatal ölüm ve fetal distres olmuştur (77). Çalışmamızda da fetal distres ve fetal ölüm dışındaki komplikasyonlarla karşılaşılmamıştır.

Çalışmamızda işlem başına komplikasyon oranı %21,43 ve intrauterin transfüzyon ile ilişkili fetal kayıp oranı %16,67'dir. Deke ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları çalışmada İUT işlemine bağlı fetal kayıp riskini prosedür başına %1,69 olarak tespit etmişlerdir (88). Hollanda'da 1988 ile 2015 yılları arasında 589 anemik fetüste 1678 transfüzyon işleminin incelendiği çalışmada komplikasyon oranı%3 fetal kayıp oranı %1,8 olarak tespit edilmiştir (6). Van Kamp ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları 740 intrauterin kan transfüzyonu ile tedavi edilen 254 fetüsün incelendiği kohort çalışmasında sağ kalım %89, fetal kayıp oranı %4,6 işlem başına komplikasyon oranı %1,6'dır (77). 1990-2010 yılları arasında intrauterin transfüzyon işleme bağlı gelişen komplikasyonların ve perinatal sonuçların incelendiği bir çalışmada 284 transfüzyon işlemi ve 84 fetal anemi olgusunda komplikasyon oranı çoğunlukla fetal bradikardi olmak üzere %4.9, perinatal kayıp oranı %1.4 olarak saptanmıştır (78).

Çalışmamızda 7 hastanın gebeliğinin (7/18) 24. gebelik haftasının altında olması, fetüs ve İUT işlem sayısının kısıtlı olması; işleme bağlı gelişen komplikasyonlar ve transfüzyonla ilişkili fetal kayıp oranlarının yüksek olmasının nedenidir.

Literatürde intrauterin transfüzyonla ilişkili sıklıkla karşılaşılan önemli komplikasyonlardan biri de fetal distres; prematür doğum, asfiksi, fetal veya neonatal ölüme yol açabilir. Fetal distres, transfüzyon işlemi sırasında umblikal ven yerine yanlışlıkla artere giriş yapılması umblikal arterde vazospazm, bradikardi veya damar yaralanması, perforasyon sonucu gelişebilir. İlerleyen gebelik haftalarında transfüzyon işlemi sırasında umblikal kord giriş yerinde teknik zorluklar yaşanır ve işleme bağlı fetal distres oranı artar (67,78). İntravenöz intrauterin transfüzyon işleminde en çok tercih edilen ve tüm uygulama alanları arasında kolay ulaşılır ve daha güvenli olarak değerlendirilen alan umblikal kordun plasenta insersiyö bölgesidir. Bu alana ulaşamadığı durumlarda serbest kord tercih edilebilir. Bu alandan yapılan intrauterin transfüzyon işlemlerinde kord damar yaralanma riski ve fetal distres gelişme ihtimali daha fazladır (88). Çalışmamızda 3 fetal distres olgusuyla karşılaşıldı ancak veriler toplanırken intrauterin transfüzyon uygulanan olgularımızda iğne giriş tekniğinin transplasental veya transamniyotik yapıldığına dair; serbest kord ya da plasenta insersiyö alanı kullanıldığına dair yeterli verilere ulaşamadık.

Diğer komplikasyonlardan erken membran rüptürünün, çalışmalarda %0 ile %1.3 arasında, koryoamniyonit insidansının ise %0 %1.0 arasında olduğu bildirilmiştir (77,78,88-90). Enfeksiyon işleme bağlı karşılaşılan nadir komplikasyonlardandır ve antibiyotik profilaksisinin faydasının kanıtlanmamış olması nedeniyle rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Kliniğimizde İUT işlemi öncesi rutin antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Çalışmamızda fetal distres ve fetal ölüm dışında İUT işlemine bağlı bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır. Nadir görülen komplikasyonlarla karşılaşılmamış olması hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanmıştır.

Van Kamp ve arkadaşlarının 1988-1999 yılları arasındaki sağ kalım oranlarının %86 olduğu çalışmasında, intrauterin transfüzyon uygulanan fetüslerin %21'inde hidrops mevcuttu (92). Hidrops fetalis olan ve olmayan olguların ayrı olarak yapılan değerlendirmesinde hidrops olan fetuslerde sağ kalım oranı %78, hidrops olmayan fetuslerde ise %92 olarak bulundu. Çalışmamızda sağ kalım oranları hidrops olan olgularda %82,8 hidrops olmayan olgularda %84,6 olarak bulunmuştur ve iki grup arasında komplikasyon gelişimi ve sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Yinon ve arkadaşlarının İUT uygulanan fetüslerde erken gebelik haftalarındaki komplikasyonları incelediği çalışmada, fetal kayıp oranını 22. Gebelik haftası altında %10, her prosedür için komplikasyon oranı %5 olarak bulmuştur (89). Çalışmamızda komplikasyon gelişen 9 hastanın 3'ü ve fetal ölüm gerçekleşen 7 hastanın 3'ü 22. gebelik haftasındadır. Çalışmamızda doğumda ortalama gebelik haftası $30,28 \pm 4,73$ 'tür.

Tiblad ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan Stockholm'de 20 yıllık süreçte eritrosit alloimmünizasyonu nedeniyle intravasküler transfüzyon uygulanan tüm vakaları incelendiği, 86 gebelikte 284 İUT işleminin uygulandığı çalışmada doğumda ortalama gebelik haftası 36 hafta olarak bulunmuştur (78). DeKa ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan intrauterin transfüzyon sonrası perinatal sağkalım ve işleme bağlı komplikasyonları incelediği çalışmasında ortalama gebelik haftası $34+5/7$ hafta olarak bulunmuştur (88). Kliniğimizde 34-35. gebelik haftalarından sonra tekrarlayan İUT yerine doğum indüksiyonu tercih edilmektedir, doğumda gebelik haftası bu nedenle literatürdeki çalışmalardan daha küçüktür.

İUT işlemi uygulanan yenidoğanların hepsi prematürite ve fetal anemi nedeniyle yenidoğan yoğunbakım ünitesine gitmiş ve fototerapi almıştır. Neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı %90,90 (10/11)'dir. Literatürde intatrauterin transfüzyon uygulanan yenidoğanlarda exchange transfüzyon ile tedavi gereksinimi yaklaşık olarak %21 ila %61 arasında tanımlanmıştır (93).

Çalışmamızın retrospektif olması, intrauterin transfüzyon işleminin farklı kişiler tarafından yapılmış olması çalışmamızın kısıtlı yanlarıdır.



7. SONUÇ

Rh immunizasyonuna bağlı fetal aneminin saptanmasında doppler ultrasonografi ile MCA PSV ölçümlerinin kullanılması girişimsel işlem sayısını azaltan güvenilir bir tarama yöntemidir. Çalışmamızda hastanemizde 6 yıllık veriler incelendiğinde Rh immunizasyonuna bağlı orta-şiddetli anemi tahmininde, 1.5 MoM sınır değeri olarak alınarak, MCA PSV doppler ultrasonografi değerlendirmesinin %92.31 duyarlılık, %95.34 özgüllük, %4.65 yanlış pozitiflik oranlarıyla fetal anemiye saptadığını gördük. Bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Postnatal veriler değerlendirildiğinde orta-şiddetli anemi için risk grubunda olarak değerlendirilmeyen ve doğuma kadar periyodik doppler ultrasonografi ile takip edilen, invaziv işlem uygulanmayan fetüslerde iki fetüs dışında, erken dönemde orta-ağır anemi ile karşılaşılmamıştır ve bu hasta grubu çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. MCA PSV değerlendirilmesine göre invaziv işlem gerekliliği öngörülen az sayıda fetüsün hepsinde ciddi anemi saptanmış ve gebelik haftasıyla değerlendirilerek İUT tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmamızda Rh immunizasyonu nedeniyle oluşan fetal anemi tedavisinde intrauterin transfüzyon işlemi uygulanan fetüslerde komplikasyon oranları literatürden daha yüksek bulunmuştur. Komplikasyon gelişen hastalar gelişmeyenlerle demografik, klinik veriler ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılmış, anlamlı fark saptanmamıştır. Hidrops olan ve olmayan grup arasında da sağ kalım ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde ise işlem sırasında hidrops gelişmiş olmasının komplikasyon oranını ve fetal kayıp oranını artırdığı bildirilmiştir. Fetal transfüzyon uygulanan hastaların postnatal verilerinde anemi ve prematüriteye bağlı yüksek yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, acil kan değişimi, fototerapi ve IVIG tedavisi ihtiyacı olduğunu saptadık.

İntrauterin transfüzyon tedavisi günümüzde etiyolojiden bağımsız olarak fetal aneminin tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda intrauterin transfüzyon uygulanan kısıtlı olgu sayısının yoğunluklu olarak erken gebelik haftasında olması, başvuru anında ileri derece anemi ve hidrops mevcut olması, sağ kalım oranını azaltan komplikasyon oranını artıran etkenler olarak değerlendirilmiştir.

8. KAYNAKÇA

1. Goodspeed TA, Allyse M, Sayres LC, et al: Translating cell-free fetal DNA technology: structural lessons from non-invasive RhD blood typing. *Trends Biotechnol* 31(1):7, 2013
2. Mari G, Deter R, Carpenter R et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9–14. [II-2]
3. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis (Meta- Analysis). *BJOG* 2009;116:1558-67.
4. Moise KJ Jr, Management of rhesus alloimmunization in pregnancy (Level III). *Obstet Gynecol* 2008;112:164-176.
5. Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat (Level II-2). *BJOG* 2002;109:746-52.
6. Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 180-6.
7. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 265-71.
8. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 91-6.
9. Mari G1, Norton ME1, Stone J1, Berghella V1, Sciscione AC1, Tate D1, Schenone MH1. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):697-710.

10. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation (Level II-3). *Lancet* 1988;1:1073-5.
11. Lindenburg I, van Kamp I, van Zwet E, Middeldorp J, Klumper F, Oepkes D: Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG* 2013; 120: 847–852.
12. Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. *Transfusion* 2003; 43: 1661-6.
13. Urbaniak S, Greiss M. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev.* 2000; 14: 44-61.
14. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood* 2000; 95: 375-87.
15. Jackson M, Branch DW. Alloimmunisation in pregnancy. In : Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*. Philadelphia; Fourth Edition, Churchill Livingstone ;2002:893-929.
16. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunisation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;100(3):600-611.
17. Rote NS. Pathophysiology of Rh isoimmunization. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:243–53. (Level III)
18. Race RR, Sanger R. *Blood groups in man*. 6th ed. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1975. (Level III)
19. (Daniels G: Variants of RhD – Current testings and clinical consequences. *Br J Haematol* 161(4):461, 2013
20. Denome GA, Westhojf CM. The Rh System. In: Fung M, Grossman BJ, Hillyer CD, et al (Eds), *Technical Manual*, AABB Press, Bethesda, 18th edition, 2014; pp: 317-9
21. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988;2:129 (Level III)
22. Urbaniak S, Greiss M. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev.* 2000; 14: 44-61.
23. Moise KJ Jr. (2018). Overview of Rhesus D alloimmunization in pregnancy. In Barrs VA (Ed.), *UpToDate*. Retrieved March 1, 2018.

24. Medearis AL, Hensleigh PA, Parks DR, Herzenberg LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:290.
25. S.M. Geaghan. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization, *Semin Perinatol* 2011; 35:148-154.
26. Kumpel BM. On the mechanism of tolerance to the Rh D antigen mediated by passive anti-D (Rh D prophylaxis). *Immunol Lett* 2002; 82:67
27. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion* 2006; 46:1652.
28. Nicolaides KH, Thilaganathan B, Rodeck CH, Mibashan RS. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses . *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1063.
29. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, 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* 48:941, 2008
30. Finn R, Clarke CA, Donohoe WTA, McConnell RB, et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br Med J* 1961; 1: 1486.
31. Landsteiner K, Weiner A. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1940; 43: 223.[II-3]
32. van Wamelen D, Klumper F, de Haas M et al. Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5): 1093–8. [II-3]
33. MacKenzie IZ, Dutton S, Roseman F. Evidence to support the single-dose over the two-dose protocol for routine antenatal anti-D Rhesus prophylaxis: A prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(1): 42–6. PubMed PMID:21641101. [II-1]
34. Tiblad E, Wikman A, Rane A, Jansson Y, Westgren M. Pharmacokinetics of 250 mug anti-D IgG in the third trimester of pregnancy: an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:587–92. (Level III)
35. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:289–294 (Level III)

36. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, et al. Prevention of Rh alloimmunization. Maternal–Fetal Medicine Committee, Genetics Committee. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:765–73. (Level III)
37. Von Stein GA, Munsick RA, Stiver K, Ryder K. Fetomaternal hemorrhage in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1992;79:383–6. (Level II–2) ^
38. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990;30:344–57. (Level III)
39. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, Whitmore DN, Karnicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet*. 1981; 1: 625–7.
40. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, editors. Technical manual. 18th ed. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks; 2014. (Level III)
41. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al. BCSH guideline for the use of anti- D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. British Society for Haematology. *Transfus Med* 2014;24:8–20. (Level III)
42. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines for the use of Rh(D) immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia. East Melbourne: RANZCOG; 2015. (Level III)
43. Kent J, Farrell AM, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 87.
44. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e82.
45. Van den Weyver IB, Moisse KJ: Fetal Rh D typing by polymerase chain reaction in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *Obstet Gynecol* 88:1061, 1996
46. Bianchi D, Avent N, Costa J et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal Rhesus D. Ready for prime(r) time. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 841–4. [Review]
47. Moise KJJ, Boring NH, O’Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM, Baxter JK, Polzin W, Eddleman KA, Hassan SS, Skupski D, McLennan G, Paladino T,

- Oeth P, Bombard A. Circulating cellfree DNA for the detection of RHD status and sex using reflex fetal identifiers. *Prenat Diagn* 2013; 33(1): 95–101. [II-2]
48. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: Population based cohort study. *BMJ* 2014; 349: g5243. PubMed PMID:25190055. Pubmed Central PMCID:4154470. [II-1]
 49. Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP: Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood—a meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 195:1163, 2006
 50. Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ* 1992; 304: 1155-6.
 51. ACOG Practice Bulletin No. 4: Prevention of Rh D alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1999 Jul;66(1):63-70 [Review].
 52. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad A et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 400–5. [II-2]
 53. Mari G, Rahman F, Oloffson P et al. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 206–8. [II-3]
 54. Stefos T, Cosmi E, Detti L et al. Correction of fetal anemia and the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 211–5. [II-2]
 55. Mari G, Zimmermann R, Moise KJ Jr, Deter RL. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1117–1120
 56. Detti L, Mari G, Akiyama M et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 937–9. [II-2].
 57. Mari G, Hanif F, Kruger M et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity: A new Doppler parameter in the assessment of growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 310–6. [II-3]

58. Swartz AE, Ruma MS, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ Jr. The effect of fetal heart rate on the peak systolic velocity of the fetal middle cerebral artery (Level II-2). *Obstet Gynecol* 2009;113:1225-9.
59. Ruma MS, Swartz AE, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ Jr. Angle correction can be used to measure peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:397.e1-3.
60. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J*. 1963;2:1107-9.
61. Berkowitz RL, Hobbins JC. Intrauterine transfusion utilizing ultrasound. *Obstet Gynecol*. 1981;57:33-36.
62. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. *J Perinat Med* 2013; 41: 71-82.
63. Abbasi N, Johnson JA, Ryan G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Aug;50(2):145-153.
64. El-Azeem S, Samuels P, Rose R et al. The effect of the source of transfused blood on the rate of consumption of transfused red blood cells in pregnancies affected by red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 753–7. [II-2]
65. Dodd JM, Windrim RC, van Kamp IL. Techniques of intrauterine fetal transfusion for women with red-cell isoimmunisation for improving health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007096.
66. Westgren M, Selbing A, Stangenberg M. Fetal intracardiac transfusions in patients with severe rhesus isoimmunisation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 885-6.
67. Fisk NM, Moise KJ., Jr . Fetal therapy: Invasive and transplacental. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1997. pp. 141–63.
68. Harman CR, Bowman JM, Manning FA, Menticoglou SM. Intrauterine transfusion--intraperitoneal versus intravascular approach: a case-control comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1053-9.
69. Fox C, Martin W, Somerset DA, Thompson PJ, Kilby MD. Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of

- severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 23: 159-63.
70. Moise KJ Jr, Mari G, Fisher DJ, Huhta JC, Cano LE, Carpenter RJ Jr. Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 776-84.
 71. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death (Level II-2). *Obstet Gynecol* 1992;79:390-3.
 72. Friszer S, Maisonneuve E, Mace G, Castaigne V, Cortey A, Mailloux A, Pernott F, Carbonne B. Determination of optimal timing of serial in-utero transfusions in red-cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:600-605.
 73. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization (Level II-3). *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1048-51.
 74. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1550–1556.
 75. Lobato G, Soncini CS. Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 595-9.
 76. Pasman SA, Claes L, Lewi L, et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7: 129-36.
 77. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 171-7.
 78. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, et al. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30:266– 273.

79. Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, Kanhai HH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:143.
80. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, Van Kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 54.e1-e4.
81. Hudon L, Moise K, Hegemier S et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 858–63. [II-3]
82. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study (Level II-2). *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:141.e1-8.
83. Nicolaides KH, Rodeck CH, Mibashan RS, Kemp JR. Have Liley charts outlived their usefulness (Level II-3)? *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:90-4.
84. Ananth U, Queenan JT. Does midtrimester delta OD450 of amniotic fluid reflect severity of Rh disease (Level II-3)? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:47-9.
85. Boggs TR Jr. Survival rates in Rh sensitizations: 140 interrupted versus 141 uninterrupted pregnancies. *Pediatrics* 1964;33:758–62. (Level III).
86. Lindenburg IT, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):263-71.
87. Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakum RS et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:668-73.
88. Deka D, Dadhwal V, Sharma AK, et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:967–973.
89. Yinon Y, Visser J, Kelly EN, Windrim R, Amsalem H, Seaward PG, Ryan G. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Nov;36(5):601-6.

90. Johnstone-Ayliffe C, Prior T, Ong C, Regan F, Kumar S: Early procedure-related complications of fetal blood sampling and intrauterine transfusion for fetal anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 458–462.
91. Osanan GC, Silveira Reis ZN, Apocalypse IG, Lopes AP, Pereira AK, da Silva Ribeiro OM, Vieira Cabral AC: Predictive factors of perinatal mortality in transfused fetuses due to maternal alloimmunization: what really matters? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1333–1337.
92. Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH: Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988–1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 731–737.
93. Altunyurt S, Okyay E, Saatli B, Canbahishov T, Demir N, Ozkan H. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 May;117(2):153-6.

10. EKLER

ÇALIŞMA FORMU 1.

Hastanın adı soyadı:

Protokol numarası:

Yaşı:

Gravida:

Parite:

Abortus:

Anne kan grubu:

İndirekt coombs değeri:

Doğumda gebelik haftası/SAT:

Doğum endikasyonu:

Komorbidite:

Doğum öncesi MCA MoM:

Doğum öncesi MCA PSV:

Bebek kan grubu:

Direkt Coombs:

Hidrops: var/yok

İUT: var/yok

Doğum sonrası kord kanında anemi:

Doğum kilosu:

Apgar skoru 1. Dk:

Apgar skoru 5. Dk:

Doğum sonrası kord kanında hb:

Doğum sonrası kord kanında hct:

YYBÜ ihtiyacı: var/yok

Yenidoğan kan transfüzyonu:

Fototerapi:

IVIG tedavisi:

Bebekte ek hastalık:

Kord kan gazı pH:

Total bilirubin:

Fetal ölüm:

Neonatal ölüm:

Perinatal ölüm:

Geç anemi:

ÇALIŞMA FORMU 2.

Hastanın adı soyadı:

Protokol numarası:

Yaşı:

Gravida:

Parite:

Abortus:

Anne kan grubu:

İndirekt coombs değeri:

Transfüzyon işleminin yapıldığı gebelik haftası:

İUT öncesi hidrops fetalis: var/yok

İUT öncesi MCA PSV değeri:

İUT öncesi MCA PSV MoM:

İUT öncesi fetal hct:

Transfüze edilen kan miktarı(ml):

İUT sonrası fetal hct:

İUT sayısı:

Doğum öncesi MCA PSV:

İUT işlemine bağlı komplikasyon: var/yok

Komplikasyon açıklama:

Doğum şekli:

Doğumda gebelik haftası/SAT:

Direkt Coombs:

Doğum kilosu:

Apgar skoru 1. Dk:

Apgar skoru 5. Dk:

Yenidoğan hb:

Yenidoğan hct:

YYBÜ ihtiyacı: var/yok:

Yenidoğan kan transfüzyonu:

Fototerapi:

IVIG tedavisi:

Bebek kan grubu:

Bebekte ek hastalık:

Kord kan gazı pH:

Total bilirubin:

Fetal ölüm:

Neonatal ölüm:

Perinatal ölüm:

Geç anemi:

