



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ALLOİMMUNİZASYON NEDENİYLE İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON YAPILMIŞ HASTALARDA NÖROLOJİK GELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nurinisa KARAGÖZ ÖZYILDIRIM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emine Asuman ÇOBAN

İSTANBUL

2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, etik değerlere saygılı ve iyi bir hekim olmamız için emek veren Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL* başta olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer ve özverili öğretim üyelerine,

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana yön veren, yoğun çalışma temposuna rağmen her zaman, her konuda içtenlikle ve sabırla çözüm sunan, olumlu tavırlarıyla destek olan, etik ve disiplinli çalışmak konusunda her zaman örnek almaya çalıştığım *Sayın Prof. Dr. Asuman ÇOBAN'a*,

Tez yazım sürecinde fikirleri ve yaklaşımlarıyla her zaman yardımcı ve destek olan, kıymetli deneyimlerini esirgemeyen *Sayın Prof. Dr. Elmas Zeynep İNCE'ye, Doç. Dr. İbrahim KALELİOĞLU'na ve Uzm. Dr. Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ'a*,

Özellikle bu süreçte desteklerini hep hissettiğim *Uzm. Dr. Beril YAŞA'ya ve Uzm. Dr. Erhan AYGÜN'e, Çocuk Gelişim Uzm. Melike METE'ye*,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu ve onlar olduğu için bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz dostlarım *Uzm. Dr. Esin KARAKILIÇ ÖZTURAN ve Uzm. Dr. Ceren Melis ÖZKAN'a*,

Beni her zaman destekleyen, zorluklarla karşılaştığım her dönemde yanımda olan, hekimlik mesleğimi en iyi şekilde yapabilmem için büyük fedakarlık gösteren annem *Fatma KARAGÖZ* ve babam *Mustafa KARAGÖZ'e*, kardeşleri olmaktan gurur duyduğum *Melike KARAGÖZ ve Korkut KARAGÖZ'e*,

Hayatımın her aşamasında sevgisini, güvenini ve desteğini arkamda hissettiğim eşim *Dr. Dt. Çağatay ÖZYILDIRIM'a*,

Ve son olarak da hekimlik yaşantımda kendilerinden çok şey öğrendiğim sevgili hastalarım içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Nurinisa KARAGÖZ ÖZYILDIRIM

İstanbul 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ TANIMI VE TARİHÇESİ	7
2.2. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ TİPLERİ	8
2.2.1. Rh(D) Hemolitik Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi	8
2.2.1.1. Rh Sistemi Özellikleri ve Terminoloji	10
2.2.1.2. Rh(D) Alloimmunizasyon Patofizyolojisi	11
2.2.1.3. Rh(D) Alloimmunizasyonu ile Komplike Olan Gebeliklere Yaklaşım	14
2.2.1.3.1. İlk Alloimmunize Gebeliğe Yaklaşım	14
2.2.1.3.2. Sonraki Gebeliklerdeki Alloimmunizasyona Yaklaşım	18
2.2.1.3.3. Özellikli Durumlar	18

2.2.1.4. Gebelikte Rh(D) Alloimmunizasyonunun Önlenmesi ve Tarihçe	18
2.2.1.4.1. Anti-D İmmunglobulin Genel Özellikleri.....	19
2.2.1.4.2. Anti-D İmmunoglobulin Kullanım Kılavuzu.....	20
2.2.1.4.3. Tekrar Eden Kanamalara Yaklaşım ve İzlem	23
2.2.2. Rh(D) Dışı Alloimmunizasyon	23
2.2.2.1. AB0 Antijen Sistemi ve Hemolitik Hastalığı	24
2.2.2.2. Kell Antijen Sistemi ve Hemolitik Hastalığı.....	25
2.2.2.3. MNS Antijen Sistemi ve Hemolitik Hastalığı.....	26
2.3. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON TEDAVİSİ	26
2.3.1. İUT Tedavisinde Hasta Seçimi	26
2.3.2. Kanın Hazırlanması.....	27
2.3.3. İşlem	28
2.3.3.1. Maternal Hazırlık	28
2.3.3.2. Fetal Transfüzyon Sahasının Belirlenmesi.....	28
2.3.3.3. Transfüzyon Hacminin Hesaplanması	30
2.3.3.4. Teknik.....	31
2.3.4. Devam Edecek Transfüzyonların Programlanması.....	32
2.3.5. Komplikasyonlar	33
2.3.6. Perinatal ve Neonatal Sonuçlar	34
2.3.7. Uzun Dönemde Nörolojik Gelişim	36
2.4. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON TEDAVİSİNE ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR	37
2.4.1. Plazmaferez Tedavisi	37
2.4.2. İntravenöz İmmunglobulin Tedavisi	38
2.4.3. Kombine Tedavi Yaklaşımları	39

2.5. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ POSTNATAL TANISI VE YÖNETİMİ	39
2.5.1. Postnatal Tanı ve Ayırıcı Tanı	39
2.5.2. Postnatal Klinik ve Laboratuvar Yaklaşımları	41
2.5.2.1. Doğum Salonu Yönetimi	41
2.5.2.2. Erken Anemi	42
2.5.2.3. Hiperbilirubinemi	42
2.5.2.3.1. Fototerapi	43
2.5.2.3.2. Kan Değişimi	45
2.5.2.3.3. İntravenöz İmmünglobulin	47
2.5.2.3.4. Hidrasyon ve Emzirme	48
2.5.2.4. Geç Anemi	48
2.6. NÖROLOJİK GELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ‘AGES AND STAGES QUESTIONNAIRES’ (ASQ) VE ‘AGES AND STAGES QUESTIONNAIRES: SOCIAL-EMOTIONAL’ (ASQ:SE) GELİŞİMSEL TARAMA TESTLERİNİN KULLANILMASI ..	49
2.6.1. Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesinde Gelişimsel Tarama Testlerinin Kullanılması	49
2.6.2. ‘Ages and Stages Questionnaires’ (ASQ) ve ‘Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional’ (ASQ:SE) Envanterleri	51
2.6.3. ‘ASQ’ ve ‘ASQ:SE’ Türkçe Versiyonlarının Uygulanması	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	56
3.2. KULLANILAN YÖNTEMLER	57
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	59
3.4. ETİK KURUL ONAYI	59
4. BULGULAR	60
4.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNA AİT DEMOGRAFİK VE TANIMLAYICI VERİLER	60

4.2. HASTA GRUBU ANNELERİNE AİT OBSTETRİK ÖZELLİKLER	62
4.3. ALLOİMMUNİZASYONA İLİŞKİN ANTENATAL TANIMLAYICI ÖZELLİKLER	64
4.4. İÜT İŞLEMLERİNE AİT TANIMLAYICI ÖZELLİKLER	65
4.5. POSTNATAL TAKİPLERE AİT TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER	67
4.6. KORDON KANI VERİLERİ VE TEDAVİ GEREKSİNİMLERİ.....	69
4.7. FOTOTERAPİ SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	71
4.8. EK TANI VE TEDAVİ VERİLERİ	71
4.9. İÜT SAYISI İLE ‘ASQ’ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	73
4.10. İÜT SAYISI İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	73
4.11. İLK İÜT GESTASYON HAFTASI İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	74
4.12. İÜT İŞLEMLERİ ÖNCESİNDEKİ HİDROPS BULGUSU İLE ‘ASQ’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	75
4.13. İÜT İŞLEMLERİ ÖNCESİNDEKİ HİDROPS BULGUSU İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	76
4.14. KORDON VEYA DOĞUM HEMATOKRİT VE BİLURUBİN VERİLERİNİN ‘ASQ’ SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI	77
4.15. FOTOTERAPİ SÜRESİ İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	78
4.16. HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	79
4.17. KAN DEĞİŞİMİ SAYISI İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	80
4.18. İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACI İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	81
4.19. GRUPLARDA ANNELERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	82
4.20. GRUPLARDA TEST UYGULAMA ŞEKİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	83
4.21. GRUPLARDA ‘ASQ’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	84

4.22. GRUPLARDA ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	84
4.23. GRUPLARDA ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	86
4.24. GRUPLARDA DOĞUM GESTASYON HAFTASINA GÖRE ‘ASQ’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	87
4.25. GRUPLARDA AİLENİN KAYGI VARLIĞI İLE ‘ASQ’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	88
4.26. GRUPLARDA AİLEnin KAYGI VARLIĞI İLE İNCE MOTOR BECERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	88
4.27. GRUPLARDA AİLEnin KAYGI VARLIĞI İLE PROBLEM ÇÖZME BECERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	89
4.28. GRUPLARDA AİLEnin kaygı VARLIĞI İLE KİŞİSEL-SOSYAL GELİŞİM BECERİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	90
4.29. ANNE EĞİTİM seviyesi İLE ‘ASQ’ VE ‘ASQ’ alt parametreleri SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	90
5. TARTIŞMA.....	92
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	102
7. KAYNAKLAR.....	104
8. EKLER	114
EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU	114
EK-2: ETİK KURUL KARARI.....	120
EK-3: ÖZGEÇMİŞ	122

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları.....	44
Tablo 2: Bebeğin bulunduğu risk kategorisine göre kan değişimi planlanması gereken bilirubin albumin oranı	46
Tablo 3: <38 hafta bebeklerde ilk 24 saat içinde kan değişimi sınırları	47
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve tanımlayıcı özellikler	61
Tablo 5: Annelerin obstetrik özellikleri	63
Tablo 6: Alloimmunizasyona ilişkin antenatal tanımlayıcı özellikler	64
Tablo 7: İUT işlemlerine ait tanımlayıcı özellikler.....	66
Tablo 8: Postnatal takiplere ait tanımlayıcı istatistikler.....	68
Tablo 9: Kordon kanı verileri ve tedavi gereksinimleri.....	70
Tablo 10: Fototerapi süresine etki eden faktörler	71
Tablo 11: Ek tanı ve tedavi verileri.....	72
Tablo 12: İUT sayısı ile ‘ASQ’ sonuçlarının karşılaştırılması	73
Tablo 13: İUT sayısı ile ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması	73
Tablo 14: İUT sayısı ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması.....	74
Tablo 15: İlk İUT GH’si ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 16: İUT işlemleri öncesindeki hidrops bulgusu ile ‘ASQ’ sonuçlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 17: İUT işlemleri öncesindeki hidrops bulgusu ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması.....	76
Tablo 18: Kordon veya doğum Hct ve bilirubin verileri ile ‘ASQ’ sonuçlarının karşılaştırılması.....	77
Tablo 19: Fototerapi süresi ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması.....	78

Tablo 20: Hastanede kalış süresi ile ' <i>ASQ</i> ' alt parametreleri ve ' <i>ASQ:SE</i> ' sonuçlarının karşılaştırılması.....	79
Tablo 21: Kan değişimi sayısı ile ' <i>ASQ</i> ' alt parametreleri ve ' <i>ASQ:SE</i> ' sonuçlarının karşılaştırılması.....	80
Tablo 22: İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ' <i>ASQ</i> ' alt parametreleri ve ' <i>ASQ:SE</i> ' sonuçlarının karşılaştırılması.....	81
Tablo 23: Gruplarda anne eğitim seviyelerinin karşılaştırılması.....	82
Tablo 24: Gruplarda annelerin çalışma oranlarının karşılaştırılması.....	82
Tablo 25: Gruplarda annelerin ' <i>ASQ</i> ' doldurma yaşlarının karşılaştırılması.....	83
Tablo 26: Gruplarda test uygulama şekillerinin karşılaştırılması.....	83
Tablo 27: Gruplarda ' <i>ASQ</i> ' sonuçlarının karşılaştırılması.....	84
Tablo 28: Gruplarda iletişim becerisi sonuçlarının karşılaştırılması.....	85
Tablo 29: Gruplarda kaba motor beceri sonuçlarının karşılaştırılması.....	85
Tablo 30: Gruplarda ince motor beceri sonuçlarının karşılaştırılması.....	85
Tablo 31: Gruplarda problem çözme becerisi sonuçlarının karşılaştırılması.....	86
Tablo 32: Gruplarda kişisel-sosyal gelişim becerisi sonuçlarının karşılaştırılması.....	86
Tablo 33: Gruplarda ' <i>ASQ:SE</i> ' sonuçlarının karşılaştırılması.....	87
Tablo 34: Gruplarda doğum gestasyon haftasına göre ' <i>ASQ</i> ' sonuçlarının karşılaştırılması.....	87
Tablo 35: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile ' <i>ASQ</i> ' sonuçlarının karşılaştırılması.....	88
Tablo 36: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile ince motor becerilerinin karşılaştırılması.....	89
Tablo 37: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile problem çözme becerilerinin karşılaştırılması.....	89
Tablo 38: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile kişisel-sosyal gelişim becerilerinin karşılaştırılması.....	90

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1:** ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları 44
- Şekil 2:** ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları 45



KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi, ' <i>American Academy of Pediatrics</i> '
ASA	: Amerikan Aferez Topluluğu, ' <i>American Society for Apheresis</i> '
ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti, ' <i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i> '
ASQ	: ' <i>Ages and Stages Questionnaires</i> '
ASQ:SE	: ' <i>Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional</i> '
cfDNA	: ' <i>cell free DNA</i> '
EGE	: Erken Gelişim Evreleri Envanteri
EGE-SD	: Erken Gelişim Evreleri Sosyal-Duygusal Gelişim Envanteri
FYHH	: Fetusun ve yenidoğanın hemolitik hastalığı
GH	: Gestasyon haftası
Hgb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
İUT	: İntrauterin transfüzyon
İÜ	: İnternasyonal ünite
İUMF	: İntrauterin mort fetus
İVİG	: İntravenöz immunoglobulin
MCA	: Orta serebral arter, ' <i>Middle Cerebral Artery</i> '
MoMs	: ' <i>Multiplies of Median</i> '
PN	: Postnatal
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu, ' <i>Polimerase Chain Reaction</i> '
PSV	: Tepe sistolik hız
RDS	: Respiratuar distres sendromu
Rh	: Rhesus
RhHH	: Rh hemolitik hastalığı
rhEpo	: Rekombinant eritropoietin
SD	: Standart deviasyon
STB	: Serum total bilirubini
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
TTN	: Yenidoğanın geçici taşipnesi, ' <i>Transient Tachypnea of the Newborn</i> '
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

ALLOİMMUNİZASYON NEDENİYLE İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON YAPILMIŞ HASTALARDA NÖROLOJİK GELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Çalışmamızda alloimmunizasyon nedeniyle intrauterin transfüzyon (İUT) yapılmış hastalarda nörolojik gelişiminin değerlendirilmesi ve perinatal, neonatal risk faktörlerinin sonuçlar üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, Ocak 2010-Mart 2016 tarihleri arasında, alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılan, hastanemizde doğan 37 hasta ve bu hastalarla aynı gestasyon haftasında, benzer doğum kilo ve boyunda kliniğimizde doğmuş, aynı yaş grubundaki 36 kontrol grubu vakası çalışmaya alınmıştır. Vakalar '*Ages and Stages Questionnaires*' (ASQ) ve '*Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional*' (ASQ:SE) gelişimsel tarama testlerinin Türkçe versiyonları ile ailelere anket yapılarak değerlendirilmiştir. Vakaların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait veriler hastanemiz bilgisayar veri tabanından, hastaların geçmiş epikrizlerinden ve arşivlerimizden çıkarılan hasta dosyalarından elde edilmiştir.

BULGULAR: Hasta grubumuzdaki yaşları 7-71 (medyan: 32) ay arasında değişen 37 vakanın '*ASQ*' gelişimsel tarama testi ile değerlendirilmesi sonucunda, vakaların %18.9'u 'riskli' sonucu alarak majör gelişimsel gerilik açısından, %13.5'i 'izlenmeli' sonucu alarak minör gelişimsel gerilik açısından takibe alınmıştır. Kontrol grubundaki yaşları 7-69 (medyan: 34) ay arasında değişen 36 vakanın %2.8'i 'riskli' sonucu alarak majör gelişimsel gerilik açısından, %27.8'i 'izlenmeli' sonucu alarak minör gelişimsel gerilik açısından takibe alınmıştır. Hasta grubundaki vakaların, kontrol grubu vakalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde ($p=0.046$, $p<0.05$) majör gelişimsel gerilik açısından 'riskli' olduğu saptanmıştır. Nörolojik gelişim geriliği ve serebral felç insidansı hasta grubunda sırasıyla, %8.6 ve %2.8 bulunmuştur. Kontrol grubunda nörolojik gelişim geriliği insidansı ise %2.8 saptanmıştır. Hasta grubunun perinatal ve neonatal özellikleri incelendiğinde fototerapi ve hastanede kalış süresinin

artmasının ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

SONUÇ: Günümüzün en başarılı fetal tedavi yöntemlerinden biri olan İUT ile perinatal mortalitenin azalması, hastalık nedeniyle ortaya çıkabilecek nörolojik sekellerin oranını da arttırmıştır. Ümit ederiz ki, çalışmamızda saptadığımız neonatal morbidite faktörlerinin azaltılması, uzun dönemde nörolojik gelişim geriliği görülme oranlarını daha da azaltacaktır. Ayrıca nörolojik gelişimin değerlendirilmesinde kullanılacak metotlarla ilgili kriterlerin oluşturulması, daha geniş çapta çalışmaların yapılması, İUT tedavisi almış hastaların olası nörolojik problemlerinin ön görülerek, erken müdahale hizmetlerinden yararlanmasına ve daha sağlıklı bir gelecek oluşmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin transfüzyon, alloimmunizasyon, nörolojik gelişim

SUMMARY

NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME AFTER INTRAUTERINE TRANSFUSION FOR ALLOIMMUNISATION

OBJECTIVE: To determine the neurodevelopmental outcomes and perinatal, neonatal risk factors for neurodevelopmental impairment in children treated with intrauterine transfusion (IUT) for alloimmunisation.

STUDY DESIGN: Thirtyseven children treated with IUT for alloimmunisation at Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Hospital between January 2010-March 2016 and born at our hospital were assessed using '*Ages and Stages Questionnaires*' (ASQ) and '*Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional*' (ASQ:SE) Turkish version. Results compared with the results of the 36 control patients whose gestational age at birth, birth weight, birth height and age are very similar to the intrauterine transfused group and born at our hospital. Prenatal, natal and postnatal data were acquired from patient records and the digital database of our hospital.

RESULTS: Intrauterine transfused group was assessed at a median age of 32 months (range, 7-71 months) and major developmental delay risk was detected in 18.9% children and minor developmental delay risk was detected in 13.5% children. Control group was assessed at a median age of 34 months (range, 7-69 months) and major developmental delay risk was detected in 2.8%, minor developmental delay risk was detected in 27.8% children. When we compared the results we detected the intrauterine transfused group patients' major developmental delay risk was significantly higher than the control group patients' ($p=0.046$, $p<0.05$). The overall incidence of neurodevelopmental impairment and serebral palsy in children treated with IUT was 8.6% and 2.8% respectively. The overall incidence of neurodevelopmental impairment in control group was 2.8%. Increased phototherapy and hospital duration, invasive mechanical ventilation requirement were associated with negative feedback on neurodevelopmental milestones at intrauterine transfused group.

CONCLUSION: IUT is one of the most successful treatment in fetal therapy with excellent survival rates. However, one of the concerns is that decreased perinatal mortality lead to an increase of children with long-term handicaps. For a better understanding of the impact of IUT on child neurodevelopment over time, based on large enough sample size studies, using standardized methodological issues will allow more accurate counseling of parents and targeted early developmental interventions to optimize development in these children when needed.

Key Words: Intrauterine transfusion, alloimmunisation, neurodevelopmental outcome



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alloimmunizasyona bağlı, fetusun ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (FYHH) geçmişi 16. Yüzyıla dayanan, günümüzde ise etkin profilaksi programlarına rağmen hala görülebilen bir hastalıktır. FYHH fetus veya yenidoğan eritrositlerinin maternal antikorlar tarafından immun mekanizmalarla yıkılmasını ifade eder (1).

1970'lerden önce FYHH, perinatal ölümlerin en önemli sebebi olarak gösterilmekteydi (2). Antenatal ve postnatal profilaksi programları, yenidoğana yönelik geliştirilmiş tanı ve tedavi yöntemleri ile FYHH insidansı ve şiddeti belirgin bir şekilde azaltılmıştır (3). 1963'te Liley tarafından ilk defa uygulanan intraperitoneal İUT tekniği, 1980'lerde daha da geliştirilerek yerini intravasküler İUT'ye bırakmıştır (4, 5). Günümüzde ise en başarılı fetal tedavi yöntemlerinden biri olarak gösterilen İUT ile perinatal yaşam oranları tecrübeli merkezlerde %90 ve üzerine çıkmıştır (6). Bu gelişmelerin yanında, perinatal mortalitenin azalmasıyla hastalık nedeniyle ortaya çıkabilecek sekellerin oranı da artmıştır (7).

İUT sonrası uzun dönemde nörolojik gelişimi değerlendiren literatür sayısı çok azdır. Bu konuyla ilgili en kapsamlı çalışma Lindenburg ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada alloimmunizasyon nedeniyle FYHH gelişmiş ve İUT yapılmış çocuklardaki nörolojik gelişim geriliği oranı %4.8 olarak bildirilmiştir. Bu oranı etkileyen en önemli faktör olarak da fetal hidrops gösterilmiştir (7).

FYHH Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı, İUT konusunda Türkiye'deki referans hastanelerden biri olmasına rağmen, bu tedavi sonrasında uzun dönemde nörolojik gelişimin değerlendirildiği bir çalışma kliniğimizde şimdiye kadar yapılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız Ocak 2010-Mart 2016 tarihleri arasında alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılmış hastaların nörolojik gelişimlerini '*Ages and Stages Questionnaires*' (ASQ) ve '*Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional*' (ASQ:SE) gelişimsel tarama testlerinin Türkçe versiyonları ile değerlendirmek, sonuçları

etkileyebilecek antenatal, natal ve postnatal risk faktörlerini belirleyerek, bu riskli hasta grubunun takip ve tedavisine farklı bir vizyon kazandırmak, gerekli durumlarda erken müdahale hizmetlerinden yararlanmasını sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ TANIMI VE TARİHÇESİ

FYHH, fetus veya yenidoğan eritrositlerinin maternal IgG antikorları tarafından immun mekanizmalarla yıkılmasıdır. Bu antikorlar, maternal dolaşımda bulunmayan fetal eritrosit antijenlerinin, maternal dolaşıma geçmesiyle oluşur. Maternal antikorların taşınması IgG moleküllerinin, IgA ve IgM'den farklı olarak, Fc komponenti aracılığıyla olmaktadır. Bu nedenle sadece maternal IgG antikorları FYHH yapabilir. Hastalığın şiddeti ve klinik bulguları immun yanıtı bağlı olarak sadece laboratuvar bulgularındaki hafif hemolizden, şiddetli sarılık, derin anemi, hidrops fetalis ve intrauterin ölüme kadar varabilen geniş bir yelpazade karşımıza çıkabilir (8).

FYHH'nin ilk olarak ne zaman fark edildiğine dair görüş birliği olmamakla beraber, Stockman'ın derlemesine göre, 16. Yüzyılda gerçekleşen VIII. Henry ve Aragonlu Catherine evliliği FYHH açısından tarihi bir önem taşımaktadır. Bu evlilik sonucu oluşan 3 erkek, 1 kız bebek intrauterin kaybedilmiştir ve yaşayabilen tek kız bebek 1. Mary olmuştur (9).

FYHH klinik bulguları ilk olarak 1609 yılında Fransız ebe Louise Bourgeois tarafından tanımlanmıştır. İkiz bebeklerin doğumunda, birinci bebeğin oldukça ödemli (hidropik) olduğunu ve hemen öldüğünü, ikinci bebeğin ise hemen sarardığını ve nörolojik semptomların ortaya çıktığını (ikterus gravis), birkaç gün sonra da kaybedildiğini bildirmiştir. Bu iki durumun (hidrops fetalis ve kernikterus) ilişkisi yüzyıllar boyunca anlaşılamamıştır. Diamond ve arkadaşları, 1932 yılında konjenital anemi, ikterus gravis ve hidrops fetalisin aynı hastalığın farklı bulguları olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Bu durumu, ciddi hemolizin yol açtığı ekstremedüller hematopoez ve dolaşımdaki immatür çekirdekli eritrositlerin varlığı nedeniyle eritroblastozis fetalis olarak adlandırmışlardır; fakat altta yatan nedeni belirleyememişlerdir. Hawksley ve Lightwood, 1934 yılında hidrops fetalis, hemolitik anemi ve ikterus gravis kavramlarının aynı hastalığın varyantları olduğunu saptamış ve

1944 yılında Gillmour hastalığının tanımını şimdi de kullanılmakta olan ‘yenidoğanın hemolitik hastalığı’ olarak güncellemiştir. Çünkü eritroblastozis fetalis tanımı, ekstrapredüller hematopoez ve eritroblastemiyi daha iyi tanımlamakta, diğer bulguları tanımlamakta yetersiz kalmaktadır (10).

2.2. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ TİPLERİ

Her ne kadar 60’dan fazla eritrosit antijeni antikor oluşturma yeteneğine sahip olsa da belirgin hastalık tablosunun oluşması Rh (Rhesus) grubunun D antijeni ve AB0 faktörlerinin uyumsuzluğu ile esas olarak ilişkilidir. Nadiren, C veya E antijenleri ya da CW, CX, DU, Kell, M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Lutheran, Diego ve Kidd gibi eritrosit antijenleri de hemolitik hastalığa neden olabilir. Anti-Lewis antikorları ise hastalığa neden olmaz (8).

2.2.1. *Rh(D) Hemolitik Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi*

Rh(D)-negatif olup Rh(D)-pozitif bebek doğurmuş olan veya Rh(D)-pozitif kana maruz kalan her kadın anti-D antikor oluşturma riski taşır. Bu annelerden doğacak olan Rh(D)-pozitif bebekler ciddi morbidite ve mortalite riski taşıyan, Rh(D) hemolitik hastalığını (RhHD) geliştirebilirler (10).

1932-1934 yıllarında hemolitik anemi, ikterus gravis ve hidrops fetalis kavramlarının aynı hastalığın bulguları olduğunun anlaşılması ve bu durumun eritroblastozis fetalis olarak adlandırılmasını takiben, Chicago’da 1938 yılında kernikterus nedeniyle ölen bebeği olan Ruth Darrow isimli bir patolog, RhHD’nin antikor aracılı patogenezi konusundaki teorisini sunmuştur. Fetal hemoglobinin transplasental yolla annenin dolaşımına karışarak, maternal antikor üretimine yol açtığını ve bu antikorların da transplasental yolla fetusa geçerek fetal eritrositlerin hemolizine neden olduğu hipotezini açıklamıştır. Ancak, söz konusu antijenin fetal hemoglobin (Hgb) olduğunu düşünmüştür, yani hemolitik hastalığı doğru bir şekilde tanımlamakla beraber yanlış antijeni işaret etmiştir (3). Bir yıl sonra, 1939 yılında, Levine ve Stetson, eşinden ‘0’ grubu kan alarak transfüze edilen kadının kısa bir süre sonra eritroblastozis fetalis tanılı ölü bebek doğurduğunu gözlemlemiştir. Bu transfüzyon reaksiyonu ile bebeğin babadan kalıtılan anneye yabancı eritrosit

aglutinojenleri olduğunu düşünmüşlerdir. 1940 yılında ise Landsteiner ve Wiener '*Rhesus macacus*' maymunlarının eritrosit antiserumlarının insanlardan alınan eritrositlerin %85'inde aglütinasyon yaptığını, antijeni olmayan %15'inde ise aglütinasyon yapmadığını saptayarak, Rh sistemini tanımlamışlardır. 1941 yılında da Levine Rh(D) antijenini tanımlamıştır. Aynı yılda artık suçlanan antijen Rh(D) antijeni olup, RhHH'nin patogenezi ortaya çıkarılmıştır. Chown tarafından 1954 yılında annelerin fetomaternal kanama sonucu duyarlılaştığı bildirilmiş ve fetal eritrositlerle maternal antikor üretimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (10).

New York, Liverpool, kısa bir süre sonra da Winnipeg'de, 1960'ların ortalarında birbirine yakın zamanlarda Rh(D) uyuşmazlığını önlemeye yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Rh(D)-negatif erkek gönüllülere Rh(D)-pozitif eritrositler verildikten sonra, yüksek konsantrasyonda anti-D antikorları verilmiş ve yapılan bu çalışmalar Rh immunizasyonunu engellemede başarılı olmuştur. Daha sonra immunize olmamış Rh(D)-negatif olup, D pozitif bebek doğuran annelere doğum sonrası anti-D immunoglobulin verilmiş ve bunun doğum sonrası 72 saat içinde verildiğinde başarılı olduğu bulunmuştur. Anti-D immunoglobulin Kuzey Amerika ve Avrupa'da 1968 yılında lisans almıştır (3). Dünya Sağlık Örgütü 1971 yılında Rh uyuşmazlığının engellenmesi konusunda bildiri hazırlamıştır (10). 1977 yılında ise postnatal profilaksiye rağmen, kadınların %1,8'inde gebelik esnasında gerçekleşen az miktarda transplasental kanama nedeniyle anti-D antikorlarının geliştiği saptanmıştır (11). Bir yıl sonra Kanada'da Bowman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ilk kez gebe kalan 1357 kadına postpartum profilaksiye ek olarak antenatal profilaksi de verilerek, Rh(D) alloimmunizasyon oranının % 0.1'lere kadar düşürülebileceği gösterilmiştir (12).

Hemolitik hastalığın nedeninin anlaşılmasıyla beraber tedavide yeni yaklaşımlar denenmiştir. 1945 öncesinde hemolitik hastalığı olan fetusların %50'si kernikterus veya hidrops fetalis nedeniyle kaybedilmekteyken, 1946 yılında Wallerstein tarafından kan değişiminin uygulamaya konması kernikterus oranlarını azaltmış ve perinatal mortalite %25'lere kadar düşürülmüştür. İndüklenmiş prematüre doğum, amniyotik sıvı spektrofotometrisi, intraperitoneal fetal transfüzyon, fetal kan örnekleme ve intravasküler fetal transfüzyon gibi yenilikler sayesinde, üçüncü düzey merkezlerde ve deneyimli ellerde perinatal mortalite oranları %2-3'lere kadar düşürülmüştür (3).

2.2.1.1. Rh Sistemi Özellikleri ve Terminoloji

Uluslararası Kan Transfüzyon Topluluğu verilerine göre 36 kan grubu ve bu kan gruplarına ait 300'den fazla insan eritrosit antijeni tanımlanmıştır. Kan gruplarındaki fenotipik değişkenlik 41 kan grubu geninin farklı ekspresyonu nedeniyledir. Tanımlanmış 54 antijene sahip Rh sistemi ise bilinen en karmaşık ve polimorfik sistemdir. Rh sistemi antijenlerinin en sık karşılaşılanları D, C/c, E/e'dir, 'd' antijeni ise yoktur. Rh antijenleri 1. kromozomun kısa kolu üzerindeki, birbiriyle yakın bağlantılı farklı iki gen, RHD ve RHCE tarafından kodlanırlar ve amonyum iyonu taşınmasında görev alırlar (13).

Eritrosit membranı üzerinde Rh(D) antijeni olması durumu 'Rh(D)-pozitif' olarak adlandırılır. Rh(D)-pozitif kişilerin yaklaşık %40'ının D antijeni için homozigot (DD) olduğu, geri kalanların ise heterozigot (Dd) olduğu bilinmektedir. D antijeni olmaması durumu ise 'Rh(D)-negatif' olarak adlandırılır. Bu fenotip, Kafkaslarda olduğu gibi, RHD geni yokluğundan ya da Afrikalılarda olduğu gibi, RHD geni inaktive edici mutasyonlarından kaynaklanabilir (14).

Rh(D) negatifliği prevelansı popülasyonlar arasında belirgin farklılık göstermektedir. İspanya ve Fransa'nın batı Pireneler bölgesinde yaşayan bir kabile olan Basklarda %30-35, Kuzey Amerika Kafkaslarında ve Avrupa'da %15, Afrikalı Amerikalılarda %8, Afrikalılarda %4-6, Japonlarda %0.5, Taylandlılarda ve Çinlilerde %0.3 oranlarında görülmektedir (15).

Parsiyel, mozaik, zayıf, Rh mod, D(el), D(u) gibi Rh(D) varyantları ise, antijen epitoplarının bulunma ve eksprese edilme oranlarına göre adlandırılırlar ve serolojik ayraçlarla Rh(D)-negatif veya pozitif olarak saptanabilirler. Bu antijen varyantlarına sahip kişiler de anti-D antikorü oluşturma potansiyeline sahiptir ve bu kişilerin eritrositleri D-negatif alıcılarda anti-D antikorü yapımını indükleyebilir. Rh sistemi varyantları, daha çok Afrikalı Amerikalılarda özellikle 'D' ve 'e' lokuslarında görülmektedir. Afrika popülasyonundaki Rh(D)-negatif fenotipi Rh(D) sekansı olan; ama tam bir Rh(D) antijeni oluşturmamayan ve 'RHD psödogeni' olarak adlandırılan genden kaynaklanmaktadır. Kuzey Afrikalı siyahilerde RHD psödogeni görülme sıklığı %69, Afrikalı Amerikalılar da ise %21 olarak bildirilmiştir (16). Kanada'da yapılan bir çalışmada ise Kanada popülasyonunun serolojik olarak zayıf Rh(D) yanıtı oluşturma oranı sadece %0.96 olarak bildirilmiştir (17).

‘Rh-null’ fenotipi ise Rh sistemi antijenlerinin hiçbirinin olmadığı durumdur ve çok nadiren görülür. Rh ilişkili glikoproteini kodlayan ‘RHAG’ genindeki mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı mutasyon herediter stomatositoz hastalığıyla da ilişkili bulunmuştur. Rh-null fenotipi olan kişilerde göz önünde bulundurulması gereken en önemli nokta, bu kişilerin transfüze edilmeleri durumunda bir çok farklı Rh antijenine karşı yüksek titrelerde antikor oluşturacağı ve bundan sonraki olası transfüzyon için uygun kan bulunmasının neredeyse imkansız bir hale gelebileceğidir (13).

Rh(G) fenotipi ise Rh(D) ve Rh(C) proteinlerinin her ikisinin de ektramembranoz kısımdaki tek aminoasit kaybı sonucu ekprese olur. Rh(D) ve Rh(C) pozitif olan kişilerin aynı zamanda Rh(G)-pozitif, negatif olanların ise Rh(G)-negatif olduğu kabul edilir. Anti-D ve anti-C antikorlarının her ikisinin birden yakın titrelerde pozitif saptandığı Rh(D)-negatif bir gebede tekrar ayrıntılı serolojik çalışma yapılması gerekir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta önceden saptanmış anti-D antikorlarının aslında Rh(G) antikoru olabileceğidir ve bu durumda anti-D immunoglobulin profilaksisine gerek duyulmayacaktır (13).

2.2.1.2. Rh(D) Alloimmunizasyon Patofizyolojisi

Fetal yaşamda Rh(D) antijeni gestasyonun 38. günü itibariyle saptanabilir ve olgun eritrositler üzerindeki yoğunluk daha fazladır. Maternal Rh(D) alloimmunizasyonu maternal immun sistemin Rh(D)-pozitif eritrositlere maruz kalması sonucunda oluşur. Anti-D antikorları gebenin dolaşımına geçtikten sonra, plasentayı geçebilir. Bu gerçekleşirse, fetal eritrositler opsonize edilir ve opsonize edilmiş hücreler fetusun dalağındaki makrofajlar tarafından fagosite edilir (10).

Maternal alloimmunizasyona neden olabilecek olaylar şu şekilde özetlenebilir:

- Herhangi bir gebelik esnasında transplasental fetomaternal kanama olması;
- . Doğum,
- . İndüklenmiş veya spontan düşük,
- . Ektopik gebelik,
- . Parsiyel molar gebelik,
- . Koryonik villus örnekleme,

- . Kordosentez,
 - . Perkütan fetal girişimler, fetoskopi...,
 - . Amniyosentez,
 - . Eksternal sefalik versiyon,
 - . Plasenta dekolmanı,
 - . Antenatal kanama,
 - . Maternal abdominal travma,
 - . Plasentanın elle ayrılması.
- Rh(D)-pozitif kan grubu olan kişinin enjektörü ile enjeksiyon yapılması.
 - Rh(D)-pozitif kan ile uygunsuz transfüzyon.
 - D uyumsuzluğu olan allojenik hematolojik kök hücre transplantasyonu (18).

Transplasental fetomaternal kanama maternal Rh(D) alloimmunizasyon vakalarının neredeyse tamamını kapsar. Her gebelikte ufacık miktarda (0.03 ml) da olsa fetal eritrositlerin maternal dolaşıma geçtiği akım sitometri çalışmalarında gösterilmiştir. İmmunize olmamış ve profilaksi almamış Rh(D)-negatif bir annenin Rh(D)-pozitif fetus ile immunize olma olasılığı her gebelik için %16'dır (10). Gestasyonel yaşın ilerlemesi ile fetomaternal kanama riski artacağından, immunize olma olasılığı doğum esnasında en yüksektir (18).

Bazı çalışmalarda maternal Rh(D) antijen maruziyeti gösterilememesine rağmen Rh(D) alloimmunizasyon vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar klinik olarak anlaşılamamıştır ve erken gebelik kayıplarından kaynaklanabileceği üzerinde durulmuştur. Bu düşüncenin yanında öne sürülen teorilerden bir tanesi de literatürlerde '*grandmother theory*' olarak geçer. Bu teoride hastanın annesinin doğumu esnasında maternal fetal kanama ile Rh(D)-pozitif eritrositlere maruz kaldığı ve böylece Rh(D)-negatif yenidoğanın düşük seviyede de olsa antikor oluşturduğu öne sürülmüştür (19).

Rh(D) antijenleri kuvvetli immunolojik cevap oluşturabilme kapasitesine sahipse de bu cevabın şiddeti kişiden kişiye ve infüze edilen kan hacmine göre değişmektedir. Maruziyet sonrası antikor cevabı 5-15 haftaya kadar serolojik olarak gösterilemeyebilir. Bu antikor cevabını etkileyebilecek diğer değişkenler ise fetomaternal kanamanın

sıklığı, anne ile fetus arasındaki AB0 uyumluluk durumu ve fetal eritrositlerin immunojenitesidir (20). Literatürde edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu olan vakalarda D antijenine karşı antikor oluşmadığı durumlar gösterilmiştir (21).

Fetal aneminin şiddeti primer olarak antikor konsantrasyonundan etkilenmektedir. Mekanizmaları tam anlaşılamamış olsa da maternal antikor maturasyonu, alt sınıfları, doku dağılımı, fetal dalağın maturasyonu, Fc reseptör fonksiyonu, inhibitör antikorlarla ilişkili insan lökosit antijeni fetal aneminin şiddetini etkilemektedir (22).

İmmünizasyon sonucu oluşan primer cevap genellikle zayıftır ve plasentayı geçemeyen IgM tipi antikorlar aracılığıyla olur. Oluşan IgM antikorlarının çok büyük bir kısmı IgG tipi antikora dönüşerek sekonder cevabı oluşturacaktır. RhHH patofizyolojisindeki asıl antikorlar IgG1 ve IgG3 olmakla beraber IgG antikorlarının tüm alt gruplarının kordon serum düzeyleri maternal serumdaki düzeylerinden daha fazladır. IgG1 gebeliğin çok erken dönemlerinden itibaren plasenta aracılığıyla kordon serumunda saptanabilir. Gestasyonun 20. haftasında kordon serumundaki IgG1 düzeyi maternal serum düzeyine neredeyse eşittir veya maternal serum düzeyinden daha yüksektir. IgG3'ün maternal serum düzeyine ulaşması ise 28-32. gestasyon haftasına (GH) kadar sürebilir ve gebelik boyunca daha fazla artmaz. Burada göz önünde bulundurulması gereken nokta fetal eritrositlerin gebeliğin çok erken dönemlerinden itibaren IgG1 antikorlarına maruz kalması nedeniyle, IgG1 antikorları aracılığıyla olan fetal aneminin daha şiddetli olacağıdır. Diğer önemli nokta ise IgG3 antikorları dolaşıma geç katılsa bile daha şiddetli eritrosit yıkımı yaptığından, doğumu takiben yüksek bilirubin seviyelerine neden olan hemolizin daha çok IgG3 aracılığıyla olacağıdır (10).

Maternal antikorların transplasental geçişi FYHH ile sonuçlanabilir. Şiddetli anemi, hidrops fetalis olarak adlandırılan; fetusta cilt ödemi, asit, perikardiyal efüzyon ve plevral efüzyon bulgularından iki veya daha fazlasının gelişme durumudur. Fetusun mevcut Hgb konsantrasyonu 5 g/dL'ye eşit veya altındaysa veya gestasyonel yaşa göre olması gereken fetal Hgb konsantrasyonunun en az 7 g/dL altındaysa hidrops gelişme ihtimali yüksektir (23).

2.2.1.3. Rh(D) Alloimmunizasyonu ile Komplike Olan Gebeliklere Yaklaşım

Anti-D immunoglobulin profilaksisi geliştirilmiş ve yaygın uygulanıyor olmasına rağmen, maternal Rh(D) alloimmunizasyonuna bağlı RhHH tüm dünyada görülmeye devam etmektedir. Alloimmunizasyonla komplike olan gebeliklerin maternal-fetal tıp uzmanları tarafından takip edilmesi ve gereken durumlarda invaziv tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanabileceği koşulların sağlanması en ideal yaklaşımdır. Unutulmamalıdır ki, ideal takip ve tedavi yöntemleri uygulandığında Rh(D) alloimmunizasyonu başarılı bir şekilde yönetilmektedir.

2.2.1.3.1. İlk Alloimmunize Gebeliğe Yaklaşım

Rh(D) alloimmunizasyonu ile komplike olmuş ilk gebeliğe yaklaşım, takip eden gebeliklere yaklaşımdan farklı yönetilir. İlk gebelikte genellikle düşük anti-D titreleri vardır, şiddetli fetal anemi bulguları gelişmeyebilir veya ikinci, üçüncü üçayda gelişebilir; fakat takip eden gebeliklerde fetal anemi genellikle daha şiddetli olup, gestasyonun erken evrelerinde karşımıza çıkar (24).

Fetal risk değerlendirmesi:

Rh(D)-negatif olan fetus maternal anti-D antikorlarının oluşturabileceği komplikasyonlar açısından risk taşımamaktadır; bu yüzden maternal Rh(D) alloimmunizasyonuna antenatal yaklaşımdaki birinci basamak fetal Rh(D) tipinin tayinidir (24).

Fetusun biyolojik babasının Rh(D)-negatif olduğu biliniyorsa ve paternite kesinse, fetusun da Rh(D)-negatif olması kaçınılmazdır. Bu gebeliklerde Rh(D) harici eritrosit antikorları oluşmadığı sürece hemolitik hastalık riski yoktur. Biyolojik babanın Rh(D)-pozitif olduğu durumlarda ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile RHD geni tayini yapılarak paternal zigosite belirlenir. Rh(D) pozitifliği homozigotsa fetusun Rh(D)-pozitif olması kaçınılmazdır, heterozigotsa fetus %50 oranında Rh(D)-negatif olacaktır. Bu durumda fetal Rh(D) tayini için '*cell free DNA*' (cfDNA) testi kullanılabilir. cfDNA testi fetal RHD tayini için, özellikle İngiltere ve Avrupa'da yaygın bir şekilde kullanılan, invaziv olmayan bir yöntemdir (24). cfDNA testinde gestasyonun 10. haftasından sonra, en erken gestasyonun 38. gününde, maternal plazma örneği ters transkriptaz PCR yöntemi ile değerlendirilir ve fetal RHD genotipi belirlenir.

Birinci ve ikinci üçayda yapılan cfDNA testinin duyarlılığı, 2017 yılında yapılan meta analizde, %99.3, özgüllüğü ise %98.4 olarak raporlanmıştır (25).

cfDNA testi yapılamıyorsa, 15. GH'den sonra amniyosentez yapılarak, alınan kültüre edilmemiş amniyosit hücrelerinde PCR yöntemi kullanılarak fetal RHD geni tayini yapılabilir (26). Bu işlem invaziv bir işlem olduğundan babanın RHD geni açısından heterozigot olduğu, paternal zigositenin, Rh(D) tipinin bilinemediği, RHD yalancı genlerinden dolayı invaziv olmayan testlerin yapılamadığı veya fetal DNA'nın çok az miktarda olup tespit edilemediği durumlar olduğunda yapılmalıdır. Eğer gebe kadına başka bir endikasyonla amniyosentez yapılacaksa, bu durumda işlem esnasında fetal RHD geni tayini de yapılabilir (24).

Maternal anti-D titre takibi:

Maternal titre takibinde en sık kullanılan test indirekt Coombs testidir. İndirekt Coombs testinde amaç plazma veya serumdaki alloantikörleri göstermektir. Bu testte hastanın plazması veya serumu ayırac eritrositlerle inkübe edilir ve hastada ayrıca karşı oluşmuş antikorlar olması durumunda aglütinasyon gerçekleşirse, test pozitif kabul edilir. İlk alloimmunize gebelikte, FYHH riski varsa, maternal indirekt Coombs titresine stabil oluncaya kadar ayda bir bakılmalıdır. Titre artma eğiliminde ise kritik seviyeye gelene kadar iki haftada bir kontrolü yapılmalıdır (24). Kritik titrenin saptanması fetusta şiddetli anemi, hatta bazı özel durumlarda hidrops fetalis gelişebileceği anlamına gelir. Kritik seviyenin altındaki değerler ise şiddetli olmayan hafif, orta anemi gelişebileceği anlamına gelir. Bu yüzden seri titre takiplerinin aynı merkezde yapılması büyük önem taşır. İngiltere'de ve Avrupa'da uluslararası standartlar baz alınarak belirlenen kritik titre değeri 15 internasyonel ünite (İÜ)/mL' dir ve bu değer 1/16- 1/32 arasındaki titreye karşılık gelir (27). Kritik seviyeye ulaşıldığında ise fetusun anemi derecesinin tespiti için ileri testler yapmak gerekir. Unutulmamalıdır ki, maternal titreler sadece birer tarama testidir, şiddetli anemi için tanısal değildir ve bir defa kritik seviyede titre yakalanmışsa daha fazla titre tayinine gerek yoktur. Kritik seviyede fetal RHD geni henüz bir teknikle belirlenmemişse, gereksiz seri Doppler incelemeleri ve fetal kan örneklemelerinin yapılmaması için fetal RHD geni tayini yapılması önerilmektedir. Nedeni tam bilinmemekle beraber fetus Rh(D)-negatifse bile bazı durumlarda indirekt Coombs titrelerinin arttığı da gösterilmiştir (24).

Riskli fetusta şiddetli aneminin değerlendirilmesi:

Kritik titreye ulaşıldığında veya bu düzey aşıldığında, fetusun Rh(D)-pozitif olduğu da biliniyorsa, orta serebral arter (MCA) tepe sistolik hız (PSV) ölçülerek fetusun anemi derecesi tayin edilebilir. MCA-PSV Doppler ölçüm tekniği, Hgb düzeyinin düştükçe, MCA'daki kan akımının düşmesi ve MCA-PSV'nin artması esasına dayanır. 2009 yılında yapılan sistematik bir derlemede dokuz gözlemsel çalışma incelenmiş ve şiddetli fetal aneminin değerlendirilmesinde MCA-PSV ölçümünün tarama testi olabilecek kadar iyi olduğu kanıtlanmıştır. Derlemede yer alan bir çalışmada anemi riski olan 111 fetusun Hgb düzeyi hem kordosentez hem de MCA-PSV ölçümü ile değerlendirilmiş ve normal Hgb düzeyine sahip 265 fetusla karşılaştırılmıştır. Artmış MCA-PSV'nin orta şiddetli anemi için duyarlılığı %100 bulunmuştur ve hidrops olsun olmasın yanlış pozitiflik oranı %12 saptanmıştır (28).

Aneminin değerlendirilmesinde kullanılabilecek diğer metotlar da amniyotik sıvıda bilirubin düzeyi ölçümü ve fetal kan örneklemesidir. Bu tekniklerin invaziv olması ve fetal anemi için dopler ile MCA-PSV ölçümünün daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle fazla tercih edilmemektedir. Amniyotik sıvıdaki bilirubin düzeyini tayin etmek için amniyosentez yapılması, fetal anemiye indirekt olarak gösteren eski bir uygulamadır. Amniyotik sıvıdaki bilirubin fetal pulmoner ve trakeal sıvılardan kaynaklandığından, fetal hemolizi yansıtır ve fetal aneminin derecesini tayin etmemizi sağlar (29). Fetal kan örneklemesi ise fetal anemi derecesini kesin olarak veren bir teknik olmasına rağmen, erken gestasyon haftalarında ve hidropik fetuslarda %1-2 ölüm riski olan invaziv bir işlemdir. Fetal kan örnekleme tekniği bu yüzden daha çok MCA-PSV ölçümü ile hafif-orta şiddette anemi saptanan fetuslara önerilmektedir (24).

MCA-PSV tabanlı yaklaşım:

MCA-PSV ölçümü klinik olarak etkilenmiş gebeliğin 20. haftasından sonra endikedir. Şiddetli anemi gebeliğin ilk yarısında daha az görüldüğünden ve fetal kan örneklemesi ve transfüzyon yapılması bu haftada riskli olduğundan MCA-PSV ölçümü tercih edilmektedir. MCA-PSV gestasyonel yaş ile doğru orantılıdır (24). MCA-PSV ölçümleri için optimal aralıklar henüz netleştirilmemiştir. Uzmanlar klinik deneyim ve fetal aneminin seyrine göre 1-2 hafta aralıklarla ölçüm yapılmasını önermektedirler.

Gestasyon yaşına göre bakılan MoMs '*multiplies of median*', değerleri 1.5'a yaklaştıkça bu aralıklar kısaltılabilir. Ölçümlerin yapıldığı anda fetusun aktif olması MCA-PSV'yi arttıracığından, ölçümlerin bebek sakin olduğunda yapılması gerekmektedir (30).

Gestasyonel yaşa göre MCA-PSV değerinin 1.5 MoMs ve altında olması:

Gestasyonel yaşa göre MCA-PSV değerinin 1.5 MoMs ve altında olması orta ve şiddetli aneminin olmadığı durumları yansıtır. Eğer MCA-PSV değeri bu seviyede tutulursa, Maternal-Fetal Tıp Birliği kılavuzları baz alınarak doğum 37-38. GH'ye kadar ertelenebilir (30).

Gestasyonel yaşa göre MCA-PSV değerinin 1.5 MoMs ve üzerinde olması:

Gestasyonel yaşa göre MCA-PSV değerinin 1.5 MoMs ve üzerinde olması, fetusu İUT açısından değerlendirmek için fetal kan örnekleme endikasyonunu oluşturur. Hematokrit (Hct) değerinin 30'un altında saptanması veya gestasyonel yaşa göre olması gereken ortalama Hgb düzeyinin 2 standart deviasyon (SD) altında olması İUT endikasyonudur. Şiddetli anemi ve hidrops gelişmeden, orta anemi düzeyinde İUT yapılması fetal iyilik hali açısından daha iyi sonuçlar verir. Eğer Hgb seviyesi bu düzeyde değilse, 1-2 hafta içerisinde fetal kan örnekleme tekrarlanmalıdır. Yüksek MCA-PSV değerleri her zaman klinik olarak belirgin fetal anemi kanıtı olmayabilir, yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Bu yüzden transfüzyon öncesinde Hgb/Hct oranları mutlaka bakılmalıdır (30).

Gestasyonun 18. haftasından önce fetal anatomik yapıların immatür olması nedeniyle yaşanabilecek teknik zorluklar fazladır. Gestasyonun 35. haftasından sonra ise İUT, doğuma ve postnatal transfüzyona göre daha risklidir. Bu yüzden intravasküler İUT genellikle gestasyonun 18-35. haftaları arasında yapılmaktadır. Gestasyonun 35. haftasından sonra, gestasyon haftasına göre MCA-PSV ölçümleri 1.5 MoMs ve üzerinde olduğunda fetal kan örnekleme yapılmadan doğum tercih edilmektedir (31).

2.2.1.3.2. Sonraki Gebeliklerdeki Alloimmunizasyona Yaklaşım

Her gebelikten sonra fetal eritrositlerin maternal dolaşıma geçmesiyle amnestik maternal antikör cevabı oluştuğundan, fetal hemolitik hastalık riski, ilk alloimmunize gebeliği takip eden diğer gebeliklerde artmaktadır. Sonraki alloimmunize gebeliklerde daha şiddetli anemi bulguları gestasyonun daha erken haftalarında görülmektedir (24).

2.2.1.3.3. Özellikli Durumlar

Gestasyonun 20. haftasından önce şiddetli fetal anemi bulguları olan gebeliğe yaklaşım:

Önceki gebeliğinde de immunizasyon hikayesi olup, çok erken dönemde şiddetli alloimmunizasyon bulguları geliştirmiş nadir hasta gruplarında, 20. GH'den önce intraperitoneal İUT yapılabilir; fakat bu işlemin hidropik fetuslardaki başarısı daha azdır (24). Fetal Hgb düzeyleri, plazma değişimi ve intravenöz immunoglobulin (İVİG) tedavileri ile en azından intravasküler İUT için yeterli gestasyonel yaşa ulaşana kadar, yaşamı tehdit eden düzeylerin üstüne çekilebilir (32). Amerikan Aferez Topluluğu, 'American Society for Apheresis' (ASA) kılavuzları tedavinin ana prensibinin İUT olduğunu belirtmekle beraber; riskli ve hidrops bulgusu olan 20 haftanın altındaki küçük fetuslarda plazma değişimi ve İVİG tedavilerini önermektedir (33).

Çoklu antikörleri olan kadınlara yaklaşım:

Bazı kadınlarda birden fazla eritrosit antijenine karşı antikör gelişir. Bu gebeliklere yaklaşım yukarıda anlatılan alloimmunize gebeliklere yaklaşımdan farklı değildir. Anti-D ile diğer eritrosit antikörlerinin (özellikle anti-C) birlikte olması sonucunda maternal immün cevap daha agresif olur ve İUT gerektirecek şiddetli anemi bulgularının gelişme riski artar. Bu gebeliklerin yakın izlenmesi ve takip edilmesi gerekir (34).

2.2.1.4. Gebelikte Rh(D) Alloimmunizasyonunun Önlenmesi ve Tarihçe

Landsteiner'in AB0 kan grubu sistemini tanımladığı 1900 yılında, Alman bilim adamı Von Dungern tavşanlara enjekte ettiği eritrositlerle, antijenlere karşı oluşan aktif immunizasyonun söz konusu antijenlere özgü pasif antikörlerle engellenebileceğini göstermiştir (3). Ne yazık ki Rh antijen sistemi tanımlanıncaya kadar, bu temel çalışma

linik açıdan önem kazanamamıştır. Aynı yıllarda mikrobiyolog Theobald Smith, Von Dungern'in yapmış olduğu çalışmayı bir üst basamağa taşıyarak hamile domuzlar üzerinde difteri toksini ve antitoksinini kullanarak çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarla aşı üretememiştir; fakat antikorun pasif olarak elde edildiği durumlarda, antijenin immunizasyona neden olmayacağını göstermiştir. 1959 yılında ise Zipursky ve arkadaşları Kleihauer tekniğini kullanarak maternal dolaşımdaki fetal eritrositlerin miktarını göstermiş ve immunizasyonun derecesi hakkında yorum yapabilmışlerdir (35). Bir yıl sonra, 1960 yılında Fin ve Clarke, maternal dolaşımdaki fetal eritrositlerin uygun antikorlar tarafından uzaklaştırılabileceği hipotezini sunmuşlardır (36). Aynı yıl Amerika' da Theobald Smith ile çalışan Freda ve arkadaşları gebe bir kadına anti-Rh antikor vermesi durumunda, annenin fetusun Rh faktörüne karşı antikor oluşturmayacağı fikrini öne sürmüşlerdir. 1961 yılında Clarke ve arkadaşları Rh(D)-negatif erkek gönüllülere, Rh(D)-pozitif eritrositlerle beraber anti-D antikorları vererek, immunizasyonun önlenemediğini göstermişlerdir. Çalışma 1963 yılında yayınlanmıştır ve sonrasında bir çok merkezde aynı tip çalışmalar yapılmış ve Rh immunizasyonunun önlenemediği gösterilmiştir (3).

1968 yılında Pollack ve arkadaşlarının, kadınlarda RhoGAM kullanımı ile ilgili yapmış olduğu çalışmanın yayınlanmasını takiben, 1971 yılında Dünya Sağlık Örgütü Rh uyuşmazlığının önlenmesi ile ilgili bildiri yayınlamıştır. 1978 yılına gelindiğinde ise antenatal profilaksi ile ilgili geniş çaplı çalışmalar yapılarak, uzlaş oluşturulmasına çalışılmıştır. 1998 yılında anti-D profilaksisi konsensusu yayınlanmıştır (10).

2.2.1.4.1. Anti-D İmmunglobulin Genel Özellikleri

Anti-D immunoglobulin D-pozitif eritrositlere karşı oluşturulmuş IgG antikorlarının havuzlandırılmasıyla elde edilen plazmadır. Rh(D) alloimmunizasyon sıklığı giderek azaldığından, yüksek titrelerde poliklonal anti-D plazma elde etmek için, tekrarlayan D-pozitif eritrosit enjeksiyonlarıyla, erkek donörler de kullanılmaktadır. Anti-D immunoglobulin üretiminde kullanılacak plazma ürünleri hepatit B, C virüslerine, insan immun yetmezlik virüsüne, sitomegalovirüse ve parvovirüs B19'a karşı oluşmuş antikorlar açısından test edilir ve sadece test sonuçlarının negatif olduğu üniteler kullanılabilir (37).

Anti-D immunoglobulin için kaynakların azalıyor olması, şu anda klinik kullanımı olmasa da, sentetik anti-D immunoglobulin üretimi için klinik çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (37). Rozolimupah Rh(D) alloimmunizasyonunun önlenmesinde kullanılması için faz 3 çalışma aşamasında olan sentetik bir ajandır (38). Sentetik anti-D immunoglobulinin üretilip, kullanılabilmesi öncelikle erişim kolaylığını arttıracaktır. Bunun yanında patojen bulaş riski ve plazma içeriğine karşı oluşabilecek yan etkiler de azalacaktır (37).

Anti-D immunoglobulinin D alloimmunizasyonu önleme mekanizması henüz tam olarak ispatlanamamıştır. Öne sürülen hipotezler, anti-D verilmesini takiben eritrositlerin makrofajlar tarafından dolaşımdan uzaklaştırıldığı ve/veya immün yanıt oluşmadan antijene özgü B hücrelerinin 'down' regülasyona uğradığıdır (20). Maternal dolaşımdaki fetal eritrositlerin pasif anti-D immunoglobuline bağlanmayan azımsanmayacak sayıda D antijen bölgesi olduğundan, anti-D immunoglobulinin etki mekanizmasını epitop maskelenmesi ile açıklayan hipotezler çürütülmüştür (37).

Anti-D immunoglobulin yarılanma ömrü ortalama 24 gündür. İntravenöz uygulama ile tepe serum düzeyine yükselme hızı intramüsküler uygulamadan yüksektir. 28. GH'de anti-D immunoglobulin yapılmış hastaların %15- 20'sinin term olduklarında düşük titrelerde antikor düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir (37).

Onbeş mL D-pozitif eritrosit veya 30 mL fetal D-pozitif kanın oluşturacağı immün cevabı baskılamak için tek doz 300 mcg anti-D immunoglobulin (1mcg = 5 internasyonel ünite), 2.5 mL D-pozitif eritrosit veya 5 mL fetal D-pozitif kanın oluşturacağı immün cevabı baskılamak içinse tek doz 50 mcg anti-D yeterlidir (37).

2.2.1.4.2. Anti-D İmmunoglobulin Kullanım Kılavuzu

Amerika'da D-negatif olup alloimmunize olmamış herhangi bir kadına, fetus D-pozitif olsun veya olmasın fetomaternal kanama riski olduğunda anti-D immunoglobulin yapılmaktadır. Bunun gözardı edilebileceği durumlar biyolojik babanın kesinlikle D-negatif olması veya maternal plazmanın cfDNA yöntemi ile çalışıldığında fetusun D-negatif saptanması durumlarıdır (39). Antepartum profilaksi yapılması gereken uygun adayların cfDNA tekniği ile belirlenmesi, test ticari olarak ulaşılabilir olsa da, Amerika'da uygulanan standart bir yöntem değildir. Bu konu ile

ilgili olarak bazı otoriteler, tek tip profilaksi yaklaşımını iki nedenden dolayı eleştirmektedirler. Bunlardan birincisi anti-D immunoglobulin uygulamasını ekonomik bulmamaları, ikincisi ise gereksiz yapılan uygulamaların fetusa da bir yarar sağlamamasıdır (40). Ayrıca D-negatif olup, anti-D antikorluşturan kadınlara da anti-D immunoglobulin verilmemelidir; çünkü verilen anti-D immunoglobulin maternal antikor titrelerinin artmasını önlemeyecektir. Bunun yanında D-pozitif bir kadına yanlışlıkla anti-D immunoglobulin yapılması ek bir durum oluşturmaz. Direkt Coombs testi pozitifleşse bile, eritrosit hemolizi bildirilmemiştir (37).

Tüm D-negatif gebe kadınlar, her gebeliğin ilk prenatal vizitinde anti-D antikorları açısından taranmalıdır. Antikor taraması 28. GH'de tekrarlanmalıdır. Gebeliğin başında bakılan antikor taraması negatif olup, 28. GH'deki profilaksi öncesi antikor kontrolü yapılmadan anti-D uygulanan, geç başlangıçlı hidrops vakaları bildirilmiştir (37).

Tek doz, 300 mcg anti-D immunoglobulin yaklaşık olarak 28. GH'de uygulanmaktadır. Bazı ülkeler 2 dozlu rejimler uygulamaktadırlar. İngiltere, 28 ve 34. GH'de 100 mcg anti-D immunoglobulin uygulamaktadır. Kanada ise yine 28 ve 34. GH'de 100- 120 mcg anti-D immunoglobulin uygulamaktadır. Genel olarak 40. GH'den sonra tekrar anti-D immunoglobulin verilmesi önerilmemekle beraber, bazı uzmanlar profilaksiden sonraki 12 hafta 3 gün boyunca doğum gerçekleşmemesi halinde 2. dozu önermektedir. Bu uygulamanın sebebi nadiren de olsa bazı vakalarda çok düşük antikor düzeylerinde bile maternal alloimmunizasyon bildirilmiş olmasıdır. Fakat term fetuslara uygulanacak 2. doz anti-D immunoglobulin dozu konusunda herhangi bir uzlaşma yoktur. Doğum sonrasında ise duyarlaşma olmayan D-negatif kadınlara, D-pozitif çocuk doğurmaları halinde, 72 saat içerisinde anti-D immunoglobulin yapılması önerilmektedir. Hatta cfDNA tekniği ile fetus Rh(D)-negatif saptanmışsa bile, kordon kanından bu sonucun teyit edilmesi ve doğum sonrası profilaksi açısından tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (37).

Anti-D immunoglobulin ek kullanma endikasyonları ise aşağıda maddelerle özetlenmiştir (37, 41).

Spontan veya indüklenmiş abort: Konsepsiyonu takiben 38 gün içerisinde veya 7 hafta 3 günlük bir gebelikte, embriyonik eritrositler üzerinde D antijen saptanabilir. Gebeliğin çok erken dönemlerinde de alloimmunizasyon riski vardır. Gestasyonun 20.

haftasından önce olan spontan veya indüklenmiş düşüklerde alloimmunizasyon riski %1.5-2'den %4-5'e kadar değişen oranlardadır. Bu sebeple düşük yapan D-negatif kadınlara anti-D immunoglobulin yapılmaktadır.

İnvaziv prenatal tanı ve tedavi işlemleri: Koryonik villus örnekleme, amniyosentez/amniyoinfüzyon, fetal kan örnekleme, fetoskopi/fetoskopik cerrahi, multifetal redüksiyon gibi prenatal invaziv tanı ve tedavi yöntemlerinden sonra profilaksi verilmelidir.

Künt abdominal travma ve eksternal sefalik versiyon: Düşme, şiddete maruz kalma ve motorsiklet kazası gibi künt abdominal travmaya neden olabilecek olaylardan sonra ve klinik veya subklinik plasental ablasyo ile alakalı fetomaternal kanama oluşturabilecek eksternal sefalik versiyon sonrasında profilaksi verilmelidir.

Ektopik gebelik: Ektopik gebelik geçiren kadınlarda fetomaternal kanama olabileceği bildirilmiştir. Kanama transplasental olabilir veya fetal kan maternal periton tarafından emilebilir. Burada önemli olan ektopik gebelik saptandıktan sonra profilaksi verilmesi gerektiğidir.

Düşük tehdidi: Düşük tehdidi olduğunda gebedeki ve yaşayan fetustaki kanamanın asıl nedeni henüz bilinmemekle beraber daha çok plasentanın ayrılmasına bağlanmaktadır. Alloimmunizasyon riski olduğundan, klinik olarak belirgin kanaması olan hastalara anti-D immunoglobulin yapılması önerilmektedir. Lekelenme tarzında kanama gebelerin %20-40'ında görülebileceğinden, sadece lekelenme olduğunda profilaksi önerilmemektedir.

İkinci veya üçüncü üçayda gerçekleşen fetal ölüm: Doğum gerçekleşme de intrauterin kayıp masif fetomaternal kanama veya okült travma kaynaklı olabilir ve sonrasında profilaksi gerekir.

İkinci veya üçüncü üçayda gerçekleşen antenatal kanama: Plasenta previa, ablasyo plasenta gibi plasental anomalilerde antenatal vajinal kanama riski yüksektir ve sonrasında profilaksi önerilmektedir.

Hidatiform mol: Komplet mol eritrosit içermez; fakat parsiyel moller de eritrosit olabilir. Bu yüzden hidatiform gebeliklerin tahliyesinden sonra profilaksi önerilmektedir. Aynı zamanda bazı durumlarda gebeliğin molar gebelik mi yoksa fark edilmemiş düşük mü olduğu ayırt edilemediğinden profilaksi önerilmektedir.

2.2.1.4.3. Tekrar Eden Kanamalara Yaklaşım ve İzlem

Kronik plasental ablasyo ve devam eden vajinal kanama gibi komplike ve tekrar eden fetomaternal kanamaların olduğu gebeliklere profilaksi yaklaşımı ile ilgili bir kılavuz henüz yoktur. Bilindiği üzere anti-D immunoglobulin yarılanma ömrü 3 haftadır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti, *'The American College of Obstetricians and Gynecologists'* (ACOG) anti-D immunoglobulinin farmakokinetiğini baz alarak, tekrar eden antepartum kanamalarda 3 haftada bir indirekt Coombs titre tayini yapılmasını önermektedir. Testin pozitif sonuçlanması durumunda, bir önceki dozun aynısı olacak şekilde tekrar anti-D immunoglobulin yapılması, sonuç negatif gelirse fetomaternal kanama miktarı hesaplanarak, tekrar 300 mcg anti-D immunoglobulin yapılması gerekirse de dozların tekrarı önerilmektedir (41).

2.2.2. Rh(D) Dışı Alloimmunizasyon

Rh(D) dışı eritrosit antijenlerine karşı antikor oluşması tüm gebeliklerin yalnızca %1.5-%2.5'lik kısmını oluşturur (42). FYHH'ye yol açabilecek Rh(D) dışı antijenlerin başında Kell (K), Rh(c) ve Rh(E) gelmektedir. Doğu Asya gibi Rh(D)-negatif popülasyonun az olduğu toplumlarda, Rh(D) dışı alloimmunizasyona bağlı FYHH sıklığı artmaktadır. 300000'den fazla gebeliğin incelendiği prospektif serilerde, birinci üçayda yapılan taramada antikor pozitifliği saptanan 1232 gebenin, 328'inin (tüm serinin %1'i) Rh(D) dışı antikor oluşturduğu gösterilmiştir. En çok saptanan antikorlar ise anti-Rh(E), anti-K ve anti-Rh(c) olmuştur. İUT veya neonatal transfüzyon gerektirecek klinik bulgular anti-K pozitifliği olanlarda %11.6, anti-Rh(c) pozitifliği olanlarda %8.5, anti-Rh(E) pozitifliği olanlarda ise %1.1 oranında gözlenmiştir (43).

Rh(D) alloimmunizasyon patofizyolojisinde anlatıldığı gibi IgM yapısındaki, plasentaya geçemeyen veya eritrosit üzerinde sunulmayan antijenlere karşı gelişen antikorlar FYHH açısından risk oluşturmazlar. Bu antijenlerin başında Lewis kan grubu, I ve P1 antijenleri gelmektedir ve bu antijenlere karşı oluşmuş alloantikorların söz konusu olduğu gebeliklerde maternal titre takibine veya fetal anemi açısından ayrıntılı incelemelere gerek duyulmaz (44).

2.2.2.1. AB0 Antijen Sistemi ve Hemolitik Hastalığı

İlk tanımlanmış eritrosit antijen sistemi AB0 antijen sistemidir. Geçmişten bugüne güvenli transfüzyon için bariyer görevi görmekle beraber, majör hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının da potansiyel nedeni olmaya devam etmektedir (1).

Kan grubu A veya B olan kişilerde bulunan anti-A veya anti-B izoantikorları çoğunlukla IgM molekülleri olduklarından plasentayı geçemezler. 0 grubu kişilerdeki izoantikorların çoğu ise IgG molekülleri yapısındadır. Bu nedenle, AB0 hemolitik hastalığında anne 0 grubu iken fetus A veya B grubudur. Doğal IgG antikorları yiyeceklerde ve gram negatif bakterilerde bulunan A ve B antijenlerinin immun sistemi uyarmaları nedeniyle oluşabilirler. Yüksek antikor titrelerinin saptandığı kadınlarda, tekrarlayan asemptomatik bakteri ya da parazit enfeksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce ilk gebeliğinde AB0 hemolitik hastalığı görülen vakaların etiyojisini açıklar niteliktedir (45).

Annenin 0 grubu olup, bebeğin A veya B grubu olduğu gebelikler tüm gebeliklerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Bu gebeliklerde antijen antikor reaksiyonu oluşma oranı %3 iken, canlı doğumların da yalnızca %1'inden azında ciddi hemoliz görülür. AB0 hemolitik hastalığında A veya B antijenlerinin eritrositler dışında diğer dokularda da olması ve plasentayı geçen anti-A ve anti-B antikorlarının önemli bir bölümünün bu doku antijenlerine bağlanırken, yalnızca küçük bir miktarının eritrositlere bağlanması kliniğin RhHH'ye göre daha hafif seyretmesine neden olur. Bu faktörlere ek olarak fetal eritrositler üzerinde az sayıda A veya B antijenik bölge bulunması da antikorların eritrositlere bağlanmasını kısıtlar ve hemolitik hastalığın seyri daha hafif olur. AB0 hemolitik hastalığında sarılık ilk 24 saat içinde başlar, kernikterusa neden olabilecek kadar ağır olabilir. Anemi ise hafiftir veya yoktur; fakat ender olarak bildirilen hidrops fetalis vakaları vardır (45).

Kan grubu 0 olan annenin A veya B grubu bebeğinde, ilk 24 saatte ortaya çıkan indirekt hiperbilirubinemi, hafif anemi, retikülositoz, periferik yaymada sferositlerde artış, anne serumunda yüksek düzeyde anti-A veya anti-B IgG titreleri ve diğer hiperbilirubinemi nedenlerinin dışlanmış olması AB0 hemolitik hastalığı tanısını destekler. Direkt Coombs testi negatif veya zayıf pozitifken, indirekt Coombs testi pozitifliği daha sıktır (45).

AB0 hemolitik hastalığında dikkat edilmesi gereken noktalardan biri de 0 Rh(D)-negatif annenin A veya B Rh(D)-negatif fetusa gebe kalması durumunda, AB0 uyumsuzluğu nedeniyle, fetus Rh(D)-negatif olsa bile, kan grubunun yanlış pozitif reaksiyonla zayıf Rh(D)-pozitifliği gösterebileceğidir. Çok daha nadir görülen başka bir durum ise fetusun Rh(D)-pozitif olup, maternal anti-Rh(D) antikorlarının fazlalığı nedeniyle Rh(D)-negatifmiş gibi reaksiyon vermesidir. Her iki durumda da fetal eritrositler üzerindeki anti-A, anti-B ve anti-D antikorları elüsyon tekniği ile gösterilebilir ve fetus kan grubu belirlenebilir (44).

2.2.2.2. Kell Antijen Sistemi ve Hemolitik Hastalığı

Kell antijen sistemi adını ilk kez antikorunun tanımladığı kadından almıştır. Tanımlanmış 15 farklı Kell antijeni vardır. Bu sistem içerisinde FYHH'ye neden olma ihtimali en fazla olan antijenler; Kel 1 (K) ve Kel 2 (k)'dir (1). Antijenitesi en yüksek olan Kell antijeni ise K'dir. K antijeninin tüm gebe popülasyonunda görülme oranı %0.1 iken, Kafkas ırkında görülme oranı yaklaşık %9'dur. K antijeni duyarlı gebeliklerin yaklaşık %10'u FYHH ile sonuçlanmaktadır. Büyük serilerde üreme çağındaki kadınların K antijenine karşı duyarlanmasının en önemli nedeninin kan transfüzyonları olduğu bildirilmiştir (44). Amerika gibi bir çok ülkede K antijeni için rutin tarama testi yokken, Avusturalya ve Hollanda'da vardır (46).

Anti-K antikoruna bağlı FYHH şiddetli seyredebilmektedir. Bunun en önemli nedeni anti-K antikorlarının serbest dolaşan olgun eritrositlerin yanında kemik iliğindeki öncül kırmızı kan hücrelerinde ve olgunlaşma sürecindeki eritrositlerde de yıkım yapabilmesidir (47). Anti-K ile komplike olan gebeliklerdeki başka bir sorun ise antikor titresi ile fetal anemi arasındaki korelasyonun iyi olmamasıdır. Bu gebeliklerde sadece bir hafta içinde bile fetus açısından dramatik değişiklikler olabilmektedir. Bu yüzden erken MCA-PSV ölçümleri diğer alloantikorlarla komplike olan gebeliklerdeki ölçümlerden daha erken, örneğin gestasyonun 22-24. haftası yerine 18. GH'de, yapılmalıdır. MCA-PSV ölçümü sonucu 1.5 MoMs ve üzeri olduğunda ise, kordosentez ile fetal anemi açısından ileri tetkikler yapılmalıdır (44).

2.2.2.3. MNS Antijen Sistemi ve Hemolitik Hastalığı

MNS sitemi başlıca M, N, S, s ve U antijenleri olmak üzere, 32 farklı antijenden oluşmaktadır. Allojenik kana maruz kalmadan doğal olarak oluşan anti-M ve anti-N antikorları popülasyonun çok küçük bir kısmında görülebilir (44).

Anti-S, anti-s ve anti-U antikorları aracılığıyla oluşmuş hafif ve orta şiddette FYHH vakaları bildirilmiştir. Literatürdeki bir seride MNS sistemine karşı gelişen antikorlar nedeniyle oluşmuş FYHH oranı %5 olarak bildirilmiştir (48). Anti-N antikorları daha hafif hemolize neden olmakla beraber, çok nadiren FYHH'ye de neden olabilir. Anti-M antikorları ise tipik olarak IgM yapısındadır ve çok nadiren yüksek titrelerdeki IgG tipi antikorlar aracılığıyla, oda ısısından yüksek sıcaklıklarda FYHH yapabilir (44).

2.3. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

İlk İUT, 1960'ların başında William Liley tarafından intraperitoneal yolla yapılmıştır. Liley, amniyotik sıvı analizi ile bilirubin seviyesinin tayininde olduğu gibi aynı mantıkla, donör hücreleri, subdiafragmatik lenfatikler ve torasik kanal aracılığıyla emilerek fetal dolaşıma geçmek üzere, intraperitoneal yolla transfüze etmiştir (4). İntraperitoneal İUT, Rodeck ve arkadaşlarının fetoskopi eşliğinde intravenöz İUT işlemini gerçekleştirdikleri 1981 yılına kadar fetal tedavinin temeli olmuştur (49). Günümüzde ise sadece getasyonun 18-20. haftasından önce saptanan şiddetli fetal anemi vakalarında tercih edilmektedir. 1980'lerin ortalarından günümüze, bir çok merkezde kullanılan fetal transfüzyon tekniği ultrasonografi eşliğinde umbilikal ven aracılığıyla yapılan intravenöz İUT'dir (32). İUT tedavisi fetal anemi ile sonuçlanabilecek, başta Rh(D) ve Rh(D) dışı alloimmunizasyon olmak üzere, parvovirüs B19 enfeksiyonu, kronik fetomaternal kanama, homozigot alfa talasemi, plasental koryoanjioma gibi, tüm vakalarda kullanılan temel tedavi olma özelliği taşımaktadır (50).

2.3.1. İUT Tedavisinde Hasta Seçimi

Şiddetli fetal anemi bulguları olup, 18-35. GH'deki gebeler İUT için uygun adaylardır. MCA-PSV 1.5 MoMs ve üzerinde ise veya gestasyonel yaşa göre olması

gereken ortalama Hgb düzeyi 2 standart deviasyon altı ise, öncesinde perkütan fetal umbilikal kan örneklemesi ile Hct/Hgb oranına bakılarak İUT yapılabilir (50). Şiddetli anemi (aktüel Hgb düzeyinin gestasyonel yaşa göre olması gereken ortalama Hgb düzeyinden 7 g/dL düşük olması) veya hidrops (aktüel Hgb düzeyinin <5 g/ dL olması) bulgularının gelişmesini beklemeden, orta seviyede azalmış Hgb konsantrasyonlarında İUT yapılması fetus açısından daha iyi sonuç verir. İUT için bazal Hct seviyesi ise olması gereken düzenin %30'udur (51).

Gestasyonun 18. haftasından önce fetal anatomik yapıların immatür olması nedeniyle işlem esnasında yaşanabilecek teknik zorluklar fazladır, 35. GH ve sonrasında ise doğuma ve postnatal transfüzyona göre daha riskli bir işlemdir. Bu yüzden intravasküler İUT genellikle gestasyonun 18-35. haftaları arasında yapılmaktadır (31, 32).

2.3.2. Kanın Hazırlanması

İUT ile verilecek eritrosit süspansiyonu, herhangi bir verici kırmızı kan hücresi ünitesi gibi hazırlanır. Rh(D) alloimmunizasyonu olmaması için verici üniteleri 0 Rh(D)-negatif olmalıdır. Donör kanı maternal kanda çoklu antikor oluşmasına da neden olabileceğinden maternal kan ile cross-match uyumu olan kan kullanılmalıdır. Donör ünitelerden sitomegalovirüs antikorü negatif olanlar kullanılmalıdır ve riski en aza indirmek için donör üniteler lökosit filtresinden geçirilmelidir. Donör üniteler Hgb S açısından da taranmış ve negatif saptanmış olmalıdır ve donör ünitelerdeki 2-3 difosfogliserat düzeylerinin azalmamış olması için mümkün olduğunca taze (7 günün altındaki) kan kullanılmalıdır. Amerikan Kan Bankası Topluluğu '*American Association of Blood Banks*', graft-versus-host reaksiyonlarının önlenmesi için donör kanının 25 Gy ile ışınlanmasını önermektedir (14). Son olarak hazırlanmış donör kanı yıkanıp, sıkı bir paketleme işlemine tabi tutulur, böylece hacim düşürülüp, Hct konsantrasyonu artırılır (50). Bazı merkezlerde daha fazla eritrosit antijeni (Duffy, Kidd ve S antijenleri gibi) bakılarak yeni maternal antikor oluşumu %60 oranında azaltılır (52).

Uygun donör kanı bulunamadığı durumlarda maternal donör üniteler nadiren de olsa antikorlardan uzaklaştırılarak kullanılabilir. Hgb düzeyi 12.5 g/dL'nin üzerinde olan ve otolog donasyon için tüm kriterleri dolduran anne, potansiyel donör olarak

kabul edilebilir. Gebe olup donör olacak annelere demir (günde 2 defa, 325 mg ferrözsülfat) ve folik asit (günde 1 mg) takviyeleri önerilmektedir. Maternal eritrositlerin kullanılması annenin yeni antijenlere duyarlılaşmasını önler. Bu şekilde verilen eritrosit yarılanma ömrü daha uzun olacağından, İUT sayısı da azalmaktadır. Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, maternal donasyon kanının problem oluşturan antikorlardan arındırılması için diğer donör kanlarına göre daha fazla yıkanması gerektiğidir (50).

2.3.3. İşlem

2.3.3.1. Maternal Hazırlık

Yirmi altı ve üstü GH'deki annelere olası acil doğum eylemi için, işlemde 48 saat önce antenatal kortikosteroid yapıldır. İşlemden önceki 6-8 saat itibarıyla hastalar ağızdan herhangi bir şey almamış olmalıdır. Bazı klinisyenler birinci jenerasyon sefalosporinler (işlemin 1-2 saati içerisinde 1-2 g) gibi antibiyotiklerle profilaksi önerse de, antibiyotik profilaksisinin bu uygulamadaki yeri ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Maternal sedasyon içinse, anksiyeteyi azaltmak istenmesi durumunda, midazolam (1-2 mg) veya fentanil (25-50 mcg) intravenöz verilebilir. Ameliyathane koşulları ve anestezi uzmanı varlığında remifentanil infüzyonu da kullanılabilir (50).

2.3.3.2. Fetal Transfüzyon Sahasının Belirlenmesi

Umbilikal ven, periton kavitesi, umbilikal arter ve kalp potansiyel fetal erişim alanlarıdır. İUT için kullanılabilecek bu erişim alanları randomize çalışmalarla karşılaştırılmamıştır (53). Özellikle hidropik fetuslarda daha yüksek sağ kalım oranları nedeniyle intraperitoneal transfüzyondan daha çok intravasküler İUT tercih edilmektedir (54). Erişim kolaylığı ve daha güvenilir olması nedeniyle umbilikal ven hedeflenir. Umbilikal arter ponksiyonunda kaslarda spazm ve sonucunda gelişebilecek bradikardi olasılığı umbilikal ven ponksiyonuna göre daha yüksektir (55). Direkt kardiyak ponksiyon ise fetal ölüm gibi şiddetli komplikasyonlara neden olabileceğinden nadiren tercih edilir (56). Gestasyonel yaş ve fetal asit bulguları göz önünde bulundurulması gereken diğer durumlardır. İkinci üçayın erken dönemlerinde (<22 hafta), özellikle obez annelerde intravasküler İUT'nin teknik olarak yapılması zordur.

Bu durumda intraperitoneal İUT ile başlanıp uygun koşullar sağlandığında intravasküler İUT ile devam edilmesi en uygun yaklaşımdır (57). Fetal asit olması durumunda ise intraperitoneal kan absorpsiyonu iyi olmayacağından intravasküler yol tercih edilmelidir (50).

Umbilikal Ven:

Kuzey Amerikadaki merkezler umbilikal veni kordon insersiyosunun plasental sonlanma noktasından hedeflerken, bir çok Avrupa merkezinde umbilikal venin intrahepatik kısmı hedeflenir (50).

Umbilikal kordonun plasentaya insersiyon yerinden umbilikal ven ponksiyonu yapılabilir. Kordonun hareketli olduğu, orta segment veya fetal umbilikus proksimalindeki kordon insersiyon alanı gibi yerlerde fetal bradikardi komplikasyonu daha çok görüldüğünden tercih edilmez (55). Serbest ans olan orta segmentlerde ek olarak iğnenin fetal hareketlerden ötürü hedeflenememesi problemi yaşanabilir. Buna karşılık umbilikal kordonun plasentaya insersiyonunun olduğu bölgede kordon hareketleri minimaldir. Fetal pozisyon veya plasentanın posterior yerleşimli olması nedeniyle plasenta insersiyosundan umbilikal kordon içerisindeki umbilikal vene ulaşılamiyorsa, umbilikal venin intrahepatik kısmı kullanılabilir (50).

Fetal omurga annenin sırtı boyunca, karaciğer erişimine izin verecek şekilde uzanıyorsa intrahepatik umbilikal ven yoluyla İUT yapılabilir. Fetal kayıp oranları, plasental insersiyodaki umbilikal ven ile yapılan transfüzyon ile karşılaştırıldığında neredeyse aynı veya daha az bulunmuştur (55). İntrahepatik umbilikal ven transfüzyonunun avantajları, bu alanda uygunsuz umbilikal arter ponksiyonu yapılamadığından fetal bradikardi insidansının daha az olması ve kordon ponksiyonu sonrası olası kanamanın periton tarafından emilebilmesidir (58). İntrahepatik umbilikal ven transfüzyonunun en önemli dezavantajlarından biri ise fetus için daha ağırlı bir işlem olmasıdır. İntrahepatik ponksiyon ile noradrenalin, kortizol, beta endorfin gibi fetal stres hormonları artar. Bu artış plasental insersiyodan yapılan işlemlerde görülmez (59). Bir diğer dezavantaj ise işlem esnasındaki fetal hareketler sonucunda oluşabilecek organ travması riskinin yüksek olmasıdır. Bu risk işlem esnasında fetal paraliz yapılarak veya infüzyon esnasındaki transfüzyon iğnesini çekmeyip yerini sabitleyerek önlenmeye çalışılmaktadır (55).

İntraperitoneal Kavite:

İntraperitoneal İUT fetal dolaşıma indirekt erişim sağlar. İntraperitoneal İUT'nin prensibi subdiyafragmatik lenfler ve torasik kanalla periton içerisindeki sıvı ve hücrelerin emilmesine dayanır. Hidropik fetusta lenfatik sistemlerde fonksiyonel blokaj olduğundan, verilen eritrosit süspansiyonunun peritondan emilimi efektif değildir. Bu yüzden şiddetli anemik fetusların transfüzyonunda intraperitoneal yol tercih edilmez (50). Hidropik ve nonhidropik fetusların ilk transfüzyondaki hastalık şiddetinin plasental yerleşim ve gestasyonel yaş açısından eşleştirildiği bir çalışmada, intravasküler İUT ile intraperitoneal İUT'ye göre nerdeyse iki kat sağkalım oranı elde edilmiştir (54). Anemik fetusların transfüzyonunda yüksek sağ kalım oranları nedeniyle intravasküler yol tercih edilmesine rağmen; unutulmamalıdır ki, intraperitoneal yol fetal vasküler erişimin sağlanamadığı, fetal pozisyonun uygun olmadığı veya gestasyon yaşının küçük olduğu durumlarda uygun bir seçenektir (57).

Kombine yaklaşımlar:

İntravasküler İUT'yi takiben intraperitoneal İUT ile kombine yaklaşım önerenler de vardır. Kombine yaklaşımla, peritondan yavaş emilen eritrositler sayesinde işlemler arasında daha stabil fetal Hct değerleri elde edilmiştir. İşlemler arasındaki sürenin uzatılmasıyla da daha az İUT yapıldığı saptanmıştır (60).

2.3.3.3. Transfüzyon Hacminin Hesaplanması

İntravasküler İUT'de kan hacmi başlangıçtaki Hct, fetusun büyüklüğü, transfüze edilen eritrosit süspansiyonunun hematokriti ve hedef Hct düzeyi gibi değişkenlerle belirlenir. Şiddetli fetal aneminin akut düzeltilmesi, art yükte ani artışı takiben, kalp tepe atımında belirgin düşme, viskositede artış gibi belirgin hemodinamik farklılıklar yaratır (61). Gestasyonel yaş küçüldükçe ani hemodinamik değişikliklerin fetusta yaratacağı stres de artar; bu yüzden 24 hafta altındaki fetusların ilk İUT'lerindeki hedef Hct düzeyleri daha büyük fetuslardaki hedef Hct düzeylerine göre düşük tutulur. Gestasyon yaşının ilerlemesi ile fetal Hct düzeyleri de lineer olarak artar, 17. GH'deki normal Hct değerleri 37 ± 4 iken, term bir bebeğin hematokriti 43 ± 7 civarındadır (50).

Transfüzyon esnasında verilecek eritrosit hacmi basit bir hesaplama ile belirlenir. Donör ünitesinin ortalama Hct düzeyi yaklaşık %75 kabul edilir ve başlangıç Hct

düzeyindeki hedef artışlar için belirli katsayılar kullanılır (62). 1000 gram ağırlığındaki bir fetusun Hct düzeyini %20'den %40'a çıkarabilmek için kullanılacak katsayı 0.04'tür. 1000 ile 0.04'ün çarpılması ile elde edilen 40 mL, transfüzyon için gereken hacimdir. Kullanılabilecek bir diğer formül ise, 'Transfüze edilecek hacim (mL) = Fetoplasental ünitenin hacmi (mL) x (hedef Hct- başlangıç hematokriti)/ Transfüze edilecek kan hematokritidir. Fetoplasental hacim (mL) ise ultrasonografi ile hesaplanan kilonun kullanıldığı '1.046+ fetusun kilosu (gram) x 0.14' formülü ile belirlenir. İntraperitoneal İUT için gereken kan hacmi yıllar önce neden olabileceği yüksek karın içi basınç göz ardı edilerek, maksimum eritrosit infüzyonu mantığıyla oluşturulmuştur. Burada kullanılan formül, gestasyonel yaştan 20'nin çıkarılmasıyla elde edilen değerin 10 ile çarpılmasıdır. Örneğin 32 haftalık bir fetusun intraperitoneal transfüzyonu için gereken kan hacmi, 120 mL'dir. Periton içerisine verilen kanın ortalama 7-10 gün içerisinde emilmesi beklenir (50).

2.3.3.4. Teknik

Maternal hipotansiyon olmaması için uterus sola yatırılır ve abdomen cerrahi işleme uygun olarak hazırlanır. Bir uzman ultrasonografi için bulunur. Umbilikal ven aracılığıyla yapılacak İUT için birinci uzman erişim bölgesini belirler. İkinci uzman ise annenin cildine lokal anestezik uyguladıktan sonra, 20-22 gauge şırıngayı ven içine yönlendirir. Öncelikle tam kan sayımı ve retikülosit bakılması için bir miktar kan alınır. Bakılan kandaki ortalama eritrosit hacminin 100 mL'nin üstünde olması kanın fetusa ait olduğunu destekler. Kan örneği alındıktan sonra, fetal hareketleri minimize etmek için kısa etkili vekuronyum (0.1 mg/kg) veya atrakuryum besilat (0.4 mg/kg) gibi parolitik ajanlar verilebilir. Eğer fetal anemi tanısı konmuşsa, yani fetusun gestasyonel yaşına göre Hgb düzeyi ortalama Hgb değerinin 2 standart deviasyon altında veya Hct düzeyi %30'un altındaysa, 2. veya 3. uzman tarafından 20 mL'lik şırıngalarla eritrosit süspansiyonu üçlü musluk kullanılarak infüze edilir. İnfüzyon esnasında, transfüze edilmiş kanın şırıngadan, fetal kanla karışmak üzere umbilikal vene gidişi izlenirken, fetal kalp atım hızı da Doppler ultrasonografisi ile mutlaka moniterize edilmelidir. Eğer kalp atım hızı düşerse, infüzyon durdurulur ve kalp atım hızı normale döndükten sonra infüzyon hızı yavaşlatılarak devam edilir. Kalp atım hızındaki düşme 30 saniye içerisinde düzelmezse, şırınga geri çekilip anne sol lateral dekübit pozisyonunda

yatırılmalı ve oksijen verilmelidir. Fetal kalp motilitesinin şiddetli deprese olması veya fetal kalp deselerasyonun 3 dakikadan uzun sürmesi durumlarında, gestasyon yaşı da elverişli ise, acil sezaryen yapılabilir (50).

İnfüzyon tamamlandığında, transfüzyon sonrası Hct değerini saptamak için kan örneği alınır. İkinci ve sonrasındaki transfüzyonlardan sonra, Kleihauer-Betke veya akım sitometri tekniğinin kullanıldığı fetal hücre boyaması testleri ile erişkin eritrosit oranına bakılır. Bu oran transfüzyonların yaratacağı fetal eritropoez baskınlanma derecesi hakkında bilgi verir. Transfüzyon bittikten sonra da fetal hareketler eski haline gelene kadar fetus izlenmelidir. Transfüzyon sonrası fetal kayıpların çoğu ilk 24 saat içerisinde olduğundan, transfüzyondan bir gün sonra ultrasonografi ile mutlaka değerlendirme yapılmalıdır (50).

2.3.4. Devam Edecek Transfüzyonların Programlanması

Ampirik olarak ilk transfüzyondan 10 gün sonra, ikinciden 2 hafta sonra, üçüncüden ise 3 hafta sonra transfüzyon yapılır. Başka bir yaklaşım ise transfüzyonlar arasındaki Hgb düzeyinin düşmesi esasına dayanır. Birinci transfüzyondan sonra Hgb düzeyinin 0.4 g/dL/gün, ikinciden sonra 0.3 g/dL/gün, üçüncüden sonra ise 0.2 g/dL/gün düşmesi beklenir ve bazal değerin altına indiğinde transfüzyon planlanır (63). Fakat burada unutulmaması gereken işlem sonrası infüzyon yerinden kanama ve ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana sıvı geçisi olacağından, bakılan Hgb düzeyinin fetus stabilize olduğundaki Hgb düzeyini tam olarak yansıtmayabileceğidir (50).

Üçüncü transfüzyondan sonra fetal eritropoez belirgin derecede baskılanır ve fetal kan primer olarak donör eritsositlerinden oluşabilir. Bu nedenle üçüncü transfüzyonu takip eden transfüzyonlar arasındaki süre genellikle 3 haftaya kadar uzatılır. Unutulmaması gereken ise fetal dolaşımdaki erişkin eritrositlerin yaşam süresinin normal yaşam sürelerinden daha kısa olabileceği veya fetus hidropik olduğunda da günlük Hct düşüşünün %2 gibi yüksek olabileceğidir (64). Aynı zamanda devam eden fetomaternal kanamalarda veya annenin yeni eritrositlere karşı antikor oluşturması durumunda da düşüş hızı artabilir (50).

Tekrarlayan transfüzyonlarda zamanlamanın fetal MCA-PSV Doppler ölçümleri ile belirlenmesini destekleyen kanıt yoktur; çünkü fetal MCA kan akımı, erişkin

eritrositler devreye girdiğinde farklılık gösterir. Eğer klinisyen ikinci transfüzyon için MCA-PSV'yi kullanmak isterse, önerilen eşik değer tek İUT almış fetusta şiddetli anemi göstergesi olan, 1.69 MoM'dur. Gestasyonun 35. haftasından sonra İUT'ye devam edilmesi önerilmez ve son İUT'den ortalama üç hafta sonra, yaklaşık olarak gestasyonun 37-38. haftası itibarıyla doğum indüklenir (50).

2.3.5. *Komplikasyonlar*

İUT işlemine ait en sık görülen komplikasyonlar, fetal bradikardi ve ponksiyon yapılan alanda meydana gelen kanamadır; fakat bu iki durumda genellikle kendiliğinden düzelir. Literatürlerde intravasküler İUT işlemi esnasında fetal bradikardi görülme oranı %4, işlem sonrası ponksiyon alanından kanama oranı ise %5 olarak bildirilmiştir (65).

2005 yılında Van Kamp ve arkadaşlarının intravasküler İUT'nin şiddetli komplikasyonlarını araştırdığı tek merkezli bir çalışmada, herhangi bir komplikasyon oranı %3.1 (n=23/740) olarak bulunmuştur. Spesifik komplikasyonlardan fetal ölüm %0.9 (n=7), neonatal ölüm %0.7 (n=5), acil sezaryen %2 (n=15), enfeksiyon %0.3 (n=2, her iki vakada da Escherichia Coli), erken membran rüptürü %0.1 (n=1) olarak saptanmıştır. Ayrıca işlem ile ilgili komplikasyonlar açısından en riskli grup, işlem başına %5.6 ile gestasyon haftası 20'nin altındaki gebelikler olarak bulunmuştur. Hidropik fetuslar hidropik olmayan fetuslarla karşılaştırıldığında %3.8'e (n=6/157), %2.9 (n=17/583) gibi bir oranla işlem ile ilgili komplikasyonlar açısından, %2.5'e (n=4/157) %1.4 (n=8/583) gibi bir oranla da fetal kayıp açısından daha riskli saptanmıştır (55).

Hollanda'da 2001-2015 yılları arasında, 334 fetusa yapılan 937 İUT işlemine ait herhangi bir komplikasyon oranı işlem başına %1.2 olarak saptanmıştır. Diğer işlem başına düşen komplikasyon oranları ise %0.1 preterm prematüre membran rüptürü, %0.1 enfeksiyon, %0.4 acil sezaryen, %0.6 fetal kayıp olarak belirtilmiştir. Sonuçlar 1988-2000 yılları arasında 255 fetusa yapılan 741 İUT işlemi ile karşılaştırıldığında, 2001 yılından sonra yapılan işlemlere ait sağ kalım oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde arttığı, işlem ve fetus başına düşen komplikasyonların ise azaldığı saptanmıştır (66).

Diğer potansiyel komplikasyonlar ise intravasküler hacim veya hemodinamik değişiklikler veya viskosite nedeniyle oluşabilecek fetal beyin hasarı, şırıngaya doğru

hareket nedeniyle oluşabilecek fetal travma, büyük plasental damarlardaki laserasyon nedeniyle kanama ve sonraki gebelikler için annenin oluşturabileceği maternal alloantikorlar açısından fetomaternal kanamadır (50).

İntravenöz İUT ile oluşabilecek komplikasyonların çoğu intraperitoneal İUT ile de olabilir; fakat intraperitoneal yolla kordonun ponksiyonu söz konusu olmadığından umbilikal kordon komplikasyonu riski daha azdır. İntraperitoneal İUT işlemine ait spesifik komplikasyonların araştırıldığı bir çalışmada 35 fetusa 77 transfüzyon yapılmıştır. İşlem ile ilgili komplikasyonlar toplam 5 vakada görülürken (2 fetal kolon infüzyonu, 2 fetal retroperitoneal infüzyon, 1 fetal abdominal duvar hematomu), hiç fetal ölüm görülmemiş ve acil doğum gerçekleşmemiştir (67).

2.3.6. Perinatal ve Neonatal Sonuçlar

Sağ Kalım:

Günümüzün en başarılı fetal tedavi yöntemlerinden biri olarak gösterilen İUT ile perinatal sağ kalım oranları, merkezlerin tecrübesi ve vakaların şiddetine göre değişkenlik göstermekle beraber, %90 ve üzerine çıkarılmıştır (6, 66). İUT tedavisine başlanmasından önce hidrops gelişmiş olması ve ilk İUT'nin gestasyonun erken haftalarında yapılması sağ kalım oranlarını olumsuz etkilediği gösterilmiş iki faktördür.

İUT konusunda en tecrübeleri merkezlerden biri olan Leiden Üniversitesi'nin yapmış olduğu bir çalışmada, toplam 1422 İUT işlemi yapılan 491 fetus incelenmiştir. Herhangi bir derecedeki hidrops vakalarının sağ kalım oranı %83, hidropik olmayan vakalardaki sağ kalım oranı ise %95 bulunmuştur. Ayrıca perinatal kayıplar çoklu değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, sadece hidrops bulgusunun bağımsız değişken olarak perinatal kayıp oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. 491 vaka 20. GH'den önce ve 20. GH'den sonra İUT yapılanlar olmak üzere gruplandırıldığında, 20. GH'den önce transfüzyon yapılan gruptaki sağ kalım oranı %76, 20.GH'den sonra İUT yapılan gruptaki sağ kalım oranı ise %92 saptanmıştır. Gestasyonun erken haftalarında fetusun şiddetli anemiyi, hipoksiyi ve İUT işleminin yaratacağı hemodinamik değişimleri tolere edememesi ve çok küçük fetusta işlem esnasında karşılaşılan teknik zorluklar perinatal kayıp oranlarının artmasının nedenleri olarak gösterilmiştir (68).

Fototerapi:

İUT tedavisi ile fetal eritrositlerin yerine erişkin eritrositlerin gelmesi, hemolizi azaltarak postnatal fototerapi ihtiyacını da azaltmıştır (6). Inge ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada FYHH tanısı olan 89 fetusun 52'si İUT tedavisi yapılarak, 37'si ise İUT tedavisi yapılmadan takip edilmiş ve İUT tedavisi alan grupta fototerapi ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir; fakat İUT sayısı ile fototerapi süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gösterilememiştir (69).

Şili'de 2013 yılında yapılmış bir çalışmada ise FYHH nedeniyle İUT yapılmış 82 fetus değerlendirildiğinde İUT sayısının artması ile fototerapi ihtiyacının ve hastanede kalış süresinin azaldığı gösterilmiştir (70).

Kan Değişimi İhtiyacı:

Teorik olarak İUT tedavisi ile fetal eritrositlerin, erişkin eritrositler ile değiştirilmesi hemolizi azaltarak, kan değişimi ihtiyacını da azaltacaktır; fakat yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Inge ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada FYHH tanısı olan 89 fetusun 52'si İUT tedavisi yapılarak, 37'si ise İUT tedavisi yapılmadan takip edilmiştir ve postnatal kan değişimi ihtiyacı her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmamıştır. Ayrıca İUT sayısı ile kan değişimi ihtiyacı arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır (69).

Postnatal Transfüzyon, Geç Anemi:

Transfüzyonla verilen eritrositlerin yaşlanması, yapılan İUT'lerle fetal eritropoezin baskılanması ve persistan maternal antikorlar gibi nedenlerle İUT yapılan bebeklerin yarısı postnatal 1. ayda transfüze edilmektedir (71). Bazı vakalarda retikülositoz başlayıp, maternal antikorlar dolaşımdan temizleninceye kadar postnatal dönemde dört transfüzyon gerektiği bildirilmesine rağmen, son İUT'lerle neonatal Hct düzeyi normal düzeylere çekilebildiyse nadiren de olsa postnatal transfüzyon gerekmebilir. Inge ve arkadaşlarının 2008 yılında yukarıda bahsedilen çalışmasında İUT tedavisi alan grupta ilk 6 ayda transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiştir (69).

2.3.7. Uzun Dönemde Nörolojik Gelişim

Günümüzün de en başarılı fetal tedavi yöntemlerinden biri olan İUT ile perinatal mortalitenin azalması, hastalık nedeniyle ortaya çıkabilecek sekellerin oranını da arttırmıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde İUT tedavisi alan hastaların nörolojik gelişimlerinin iyi ve ümit verici olduğu söylenebilir; fakat şunu da belirtmek gerekir ki bu konuda yapılmış olan çalışma sayısı oldukça azdır.

1993 yılından günümüze uzun dönemde nörolojik gelişimi değerlendiren 11 çalışma vardır. Bunlardan 9 tanesi alloimmunizasyon, 2 tanesi de Parvovirüs B19 enfeksiyonu nedeniyle İUT yapılan hastaların nörolojik gelişimini değerlendirmiştir. Çalışmaların tamamında kullanılan metotlar ve örneklem büyüklükleri oldukça farklı olmakla beraber, çoğunda kontrol grubu yoktur.

Leiden Üniversitesi'nden Klink ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılan 9 çalışma ayrıntılı incelenmiştir. Bu çalışmalardan 4'ü kullanılan metotlar nedeniyle nörolojik gelişim geriliğini değerlendirme açısından uygun bulunmamıştır. Kalan 5 çalışmanın analizi sonucunda nörolojik gelişim geriliği oranı %6.2 (n=26/422) saptanmıştır. 9 çalışmanın analizi sonucunda serebral felç oranı %2.4 (n=13/549) bulunmuştur (72).

Alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılmış hastalarda nörolojik gelişimin değerlendirildiği, bugüne kadar yapılmış en büyük çalışma, yine Leiden Üniversitesi'nden Lindenburg ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada İUT tedavisi alan 2-17 yaşları arasında olan, 291 hasta Bayley ve Wechsler ölçekleriyle uzman kişiler tarafından değerlendirilmiştir; fakat kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır. Nörolojik gelişim geriliği oranı %4.8 (n=14/291), serebral felç oranı ise %2.1 (n=6/291) olarak saptanmıştır ve nörolojik gelişim geriliğinin, ilk İUT'de hidrops bulgusunun olması, İUT sayısının fazlalığı, ilk İUT'deki Hgb düzeyinin düşüklüğü ve şiddetli neonatal morbidite faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nörolojik gelişim geriliği üzerine en etkili faktörün ise şiddetli hidrops olduğu belirtilmiştir (7).

Parvovirüs B19 enfeksiyonu nedeniyle İUT yapılmış hastalarda nörolojik gelişimin değerlendirildiği şimdiye kadar yapılmış iki çalışma vardır. Dembinski ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış olduğu çalışmada 20 vaka Griffiths, Snijders Oomen

ve Kauffman testleri ile değerlendirilmiş ve vakaların hiçbirinde serebral felç ve nörolojik gelişim geriliği saptanmamıştır (73). Nagel ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış olduğu çalışmada ise 16 hasta Bayley ve Snijders Oomen testleri ile değerlendirilmiş ve hastaların %6.25'inde (n=1/16) serebral felç, %12.5'inde (n=2/36) ise nörolojik gelişim geriliği saptanmıştır (74). İki çalışma beraber değerlendirildiğinde toplam serebral felç oranı %2.8, nörolojik gelişim geriliği %5.6 olmuştur (72).

2.4. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON TEDAVİSİNE ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR

Gestasyonun 20. haftasından önce şiddetli alloimmunizasyona bağlı FYHH'nin tedavisi günümüzde kullanılan ileri ve yüksek çözünürlükteki ultrasonografik görüntüleme tekniklerine rağmen, fetal intravasküler sisteme ulaşma zorluğu nedeniyle, cerrahları zorlayan bir durumdur. Bu durumda cerrah çapı 3-5 mm'den küçük olan umbilikal kordun damar sistemine girmek durumundadır ve bunu başarıp, İUT işlemi de tamamlandıktan sonra bile, fetal sistemin immatüritesinden dolayı, oluşan akut hemodinamik değişiklikler prematüre ve anemik fetus tarafından tolere edilmeyebilir (32). 20. GH'den önce, hidrops gelişmiş vakalarda yapılan İUT'de fetal kayıp oranı %5.6'dır (55). Bunlara ek olarak önceki bölümlerde anlatıldığı gibi 18-20. GH'den önce yapılan MCA-PSV ölçümleri de şiddetli fetal aneminin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle ikinci üçayın erken dönemlerinde FYHH nedeniyle etkilenmiş gebelik hikayesi olan veya FYHH ile ilişkili çok yüksek titrelerde maternal antikor içeren vakalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir. Yine önceki bölümlerde anlatıldığı üzere, birinci yaklaşım 14.GH'den önce, intravasküler İUT yapılabilecek haftaya kadar, intraperitoneal İUT yapılmasıdır. Diğer yaklaşımlar ise plazmaferez ve İVİG tedavisidir.

2.4.1. Plazmaferez Tedavisi

Plazma tedavisi veya plazma değişimi tedavisi yaklaşık 4-5 litre anti-D içeren plazmanın albumin veya kristaloid solüsyonları ile otomatik aferez cihazları kullanılarak değiştirilmesi esasına dayanır. İşlemin en önemli deavantajlarından biri, immünsüpresif olmayan bir gebede IgG sentezi önlenemeyeceğinden, anti-D antikor

düzeylerini belirli bir seviyenin altında tutabilmek için haftada 2-3 defa yapılmasının gerekmesidir. Diğer deavantajlar ise gebe için de çok zorlu bir işlem olması ve çalışmalarda işlemle ilgili sonuçların belirgin farklılık göstermesidir (10). ASA plazmaferez tedavisinin, gestasyonun 7-20. haftaları arasında, İUT tedavisi güvenle yapılacak haftaya kadar yapılabileceğini bildirmiştir (75).

2.4.2. İntravenöz İmmunglobulin Tedavisi

Maternal yüksek doz İVİG kullanımı yaklaşık 20 yıl kadar önce, erken başlayan ve şiddetli seyreden Rh alloimmunizasyonu olan vakalarda ümit vaat eden bir seçenek olarak önerilmiştir. Özellikle Rh alloimmunizasyonuna bağlı yüksek antikör titreleri olan ve önceki gebeliğinde erken hidrops veya intrauterin ölüm hikayesi olan vakalarda, İVİG tedavisinin İUT ihtiyacını azalttığı ve gebeliğin seyrini olumlu etkilediği gösterilmiştir (57).

Yüksek doz İVİG tedavisinin nasıl etki gösterdiğine dair bir çok immunomodulator mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri yüksek doz İVİG tedavisinin plasental Fcγ reseptörlerini bloke ederek, maternal anti-D antikorlarının plasentaya geçişini azalttığıdır (76). Diğer mekanizmalar ise, dalak makrofajları üzerindeki Fcγ-RIIB inhibitör reseptörlerinin sunulmasının indüklenmesi ve IgG katabolizmasını önleyen FcRn reseptörlerinin aktivasyonunun durdurulması şeklinde sıralanabilir (77).

1990 öncesinde, Rh alloimmunizasyonu ile komplike olan gebeliklerde destekleyici tedavi olarak İVİG kullanımı ile ilgili literatürler sadece vaka bazında olmasına rağmen takip eden yıllarda İVİG kullanımı ile ilgili bir çok seri yayınlanmıştır. Margulies ve arkadaşları, Rh alloimmunizasyonu ile komplike olan 24 gebeliği doğuma kadar sadece İVİG tedavisi ile takip etmişlerdir ve özellikle 28. GH'den önce İVİG verilen grupta maternal anti-D titresinde ve intrauterin hemoliz oranlarında belirgin düşüş olduğunu göstermişlerdir (78). Takip eden çalışmalarda kombine yaklaşımlar da denenmiştir. İVİG ve İUT tedavilerinin beraber kullanıldığı hasta gruplarında sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (32).

İVİG tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konular ise tedavi maliyeti ve olası istenmeyen yan etkileridir. Maternal alloimmunizasyonda İVİG kullanılması halinde ortalama maliyetin haftada 6000 dolar kadar olacağı tahmin edilmektedir (79).

Ayrıca nadiren de olsa istenmeyen ilaç etkileri, ateş, bulantı, kusma, döküntü, taşikardi, göğüs rijiditesi, hemolitik anemi görülebilir (80).

2.4.3. *Kombine Tedavi Yaklaşımları*

Plazma değişimi ve İVİG tedavileri ilk kez immun aracılı hastalıklar olan; sistemik lupus eritematozus, Sjogren ve Guillain Barre gibi hastalıklarda denenmiştir. İUT, plazma değişimi ve İVİG tedavilerinin beraber uygulandığı çalışmaların sayısı az olmakla beraber, serilerdeki hasta sayıları da yetersizdir (32). Ruma ve arkadaşlarının, beşi anti-D, dördü anti-K ile alloimmunize dokuz fetusu; plazmaferez, İVİG ve İUT tedavileri ile takip ettiği çalışmada, hiç fetal kayıp olmadığı, plazmaferez sonrası İVİG tedavisine kadar maternal antikor titresinin artmadığı ve önceki gebeliklere göre daha geç gestasyon haftalarında İUT yapıldığı bildirilmiştir (81). Takip eden çalışmalarda da plazmaferez sonrası İVİG ve İUT tedavileri ile benzer sonuçlar bildirilmiştir (32).

FYHH'deki kombine tedavi yaklaşımı öncelikle plazma değişimi yapılarak antikorların dolaşımdan uzaklaştırılması, bunu takiben adjuvan yüksek doz maternal İVİG verilerek antikor seviyelerinin artmasının önlenmesi, takiplerde gerek duyulması halinde de İUT işlemi ile tedaviye devam edilmesi şeklinde özetlenebilir. Şunu belirtmek gerekir ki FYHH tedavisinde kombine yaklaşımlar geleceğe ışık tutmaktadır ve pratikte daha çok uygulanabilmesi, standardizasyonu için daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

2.5. FETUSUN VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ POSTNATAL TANISI VE YÖNETİMİ

2.5.1. *Postnatal Tanı ve Ayırıcı Tanı*

Postnatal FYHH tanısı için; anne ve bebek arasındaki kan grubu uyumsuzluğunun, hemolizin ve bu hemolizin de antikor aracılı olduğunun gösterilmesi gerekir. En çok görülen uyumsuzluklar, annenin Rh(D)-negatif olup bebeğin Rh(D)-pozitif olduğu durumdur. Diğer sık görülen durum ise annenin 0 kan grubu olup, bebeğin A veya B kan grubu olduğu durumdur (82).

Antikor aracılı hemoliz; pozitif direkt veya indirekt Coombs testi ile gösterilebilir. Pozitif direkt Coombs testi, IgG'ye karşı antikor içeren serumun yenidoğanın

eritrositleri ile birleştirildiğinde aglütinasyon gerçekleşmesidir. Böylece yenidoğanın eritrositleri yüzeyinde bulunan maternal antikorlar gösterilmiş olur. Direkt Coombs testinin kısıtlılıklarından biri; yenidoğanda A ve B antijenleri daha az gelişmiş olduğundan AB0'ya bağlı FYHH gelişen vakalardaki eritrosit sensitizasyonunu her zaman gösteremeyecek oluşudur. Diğeri ise Rh uyumsuzluğuna bağlı FYHH gelişmiş, İUT alan bebeklerde testin negatif sonuçlanabilmesidir. Bu, donöre ait Rh(D)-negatif eritrositlerin aglütinasyonu zorlaştırmasından kaynaklanır. Direkt Coombs testinin negatif saptandığı bu gibi durumlarda elüsyon işlemi ile bebeğe ait eritrositler ayrıştırılarak, önceki bölümlerde anlatıldığı gibi indirekt Coombs testi yapılır ve direkt Coombs testi sonucuna zıt olarak indirekt Coombs testi güçlü bir şekilde pozitif sonuçlanır (82).

FYHH postnatal tanısında periferik kan yayması bulguları da çok büyük önem taşır. Periferik kan yaymasında; eritrosit sayısının azlığı, retikülositoz, makrositoz ve polikromazi gibi bulgular saptanabilir. Parsiyel membran kayıplarına bağlı mikrosferositoz ise genellikle AB0 uyumsuzluğuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı gelişmiş vakalarda görülmektedir (82).

Hiperbilirubinemisi olup, AB0 hemolitik hastalığı şüphesi olan ve direkt, indirekt Coombs testleri negatif sonuçlanan yenidoğanlarda hiperbilirubineminin diğer nedenleri araştırılmalıdır. FYHH'nin ayırıcı tanısında öncelikle erken başlayan ve progresif seyreden hiperbilirubinemi nedenleri, eritrosit membran ve enzim defektları, hemoglobinopatiler düşünülmelidir. Ayırıcı tanıdaki en önemli parametreler ise aile hikayesi, etnik köken, direkt ve indirekt Coombs antikor titreleri ve maternal, fetal eritrosit morfolojisidir. Önceki gebeliğinden doğan bebekte şiddetli anemi, hidrops, hiperbilirubinemi görülen, maternal transfüzyon hikayesi, maternal antikor tayini pozitif, intrauterin anemisi olan, hidrops fetalis gelişen, erken başlayan, progresif seyreden ve uzun süren hiperbilirubinemisi olan, fetal direkt Coombs antikor testi pozitif, periferik yaymada hemoliz bulguları olan tüm vakalar, donör sperm veya yumurtasıyla invitro fertilizasyon sonucu gerçekleşen tüm gebelikler FYHH açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir (1).

2.5.2. *Postnatal Klinik ve Laboratuvar Yaklaşımları*

FYHH'nin klinik prezentasyonu kendi kendini sınırlayabilen hemolitik hastalıktan şiddetli hayatı tehdit eden anemiye ve hatta intrauterin ölüme kadar değişebilir. Hafif ve orta şiddetli FYHH'de tipik olarak postnatal ilk 24 saat içinde ortaya çıkan hiperbilirubinemi ve letarji, taşikardi gibi semptomatik anemi bulguları görülür. Aneminin şiddeti FYHH'nin tipine bağlı olarak değişir. ABO uyumsuzluğuna bağlı FYHH'de doğumda anemi çok hafiftir veya görülmez. Rh veya diğer alt grup uyumsuzluklarına bağlı FYHH'de ise daha şiddetli, semptomatik anemi görülür ve genellikle de transfüzyon gerekir. Şiddetli, hayatı tehdit eden anemi bulguları ile beraber cilt ödemi, plevral, perikardiyal efüzyon veya asit bulgularından ikisinin beraber görüldüğü tabloya hidrops fetalis denmektedir. Hidrops fetalis gelişen vakalarda doğumda şok bulguları olabilir ve çok acil transfüzyon gerekebilir (82).

Etkilenmiş bebeklerin postnatal yönetimindeki en önemli hususlar; doğum salonu ve neonatal eritrositlerin yıkılması ile oluşabilecek anemi ve hiperbilirubineminin yönetimidir (82).

2.5.2.1. Doğum Salonu Yönetimi

Etkilenmiş bebeklerin doğum salonu yönetiminde, doğum öncesi yapılacak hazırlıkların önemi büyüktür. Mümkünse doğumdan hemen önce kadın doğum hekimi fetusu değerlendirerek, plevral, perikardiyal efüzyon ve asit miktarı hakkında bilgi vermelidir. Canlandırma için 2 kişiye ek olarak, parasentez ve torasentez girişimlerini yapmak üzere bir deneyimli kişi ile birlikte 3 kişilik bir ekip hazır olmalıdır. Ağır fetal anemi öngörülüyorsa, 0 Rh(D)-negatif eritrosit süspansiyonu, anne kanı ile cross-match yapılmış olarak doğum salonunda hazır olmalıdır. Canlandırma için gerekli malzemelere ek olarak torasentez, parasentez için gerekli ek malzemeler (kateter ve drenaj sistemi) hazırlanmalıdır. Kordon kanından Hct, retikülosit, bilirubin, albumin, kan grubu ve Coombs testlerinin çalışılabilmesi için gerekli düzenleme yapılmalıdır. Alınacak plevral, peritoneal sıvılar ve kanlar için tüpler hazır olmalıdır (83).

2.5.2.2. Erken Anemi

Alloimmun hemoliz nedenli erken başlangıçlı aneminin yönetimi anemi şiddetine bağlı olarak değişir. Yaşamı tehdit eden şiddetli anemi, hidrops fetalis vakalarında dolaşım yetmezliği bulguları gelişmeden doğum öncesi hazırlanmış, cross-match yapılmış eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Bu durumda dikkat edilmesi gereken nokta sıvı yükü ile kardiyovasküler iş yükünü arttırmamak için, transfüzyon volümünün 10 mL/kg'dan fazla olmaması gerektiğidir (82).

Şiddetli erken anemi ($Hct < \%25$) ve hiperbilurubinemi bulguları olan vakalarda kardiyovasküler sistemin stabilize edilmesini takiben yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gerekli hazırlıklar yapılarak basit transfüzyon yerine kan değişimi yapılması tercih edilebilir. Çünkü kan değişimi ile antikor ile kaplı neonatal eritrositler donör eritrositleri ile değiştirilerek hem hemoliz azaltılır hem de aneminin düzelmesine katkıda bulunulur. Şiddetli hidropik vakalarda erken kan değişiminin oksijenizasyonu da arttırdığı bilinmektedir (84). Kan değişiminin deneyimli ve becerikli personel tarafından yapılması önemlidir. Kan değişim işlemi esnasında gecikme veya aksaklık yaşanması durumunda, basit transfüzyona geçilebilir. Bunlara ek olarak İVİG kullanımı ile, özellikle AB0 uyumsuzluğunda, kan değişimi transfüzyon gereksiniminin azaltılabileceği de akılda tutulmalıdır (82).

Orta-ağır erken anemisi olan ($25 < Hct < \%35$), şiddetli hiperbilurubinemisi olmayan vakalarda basit transfüzyon tercih edilir. Anemi bulguları olmayan veya orta şiddette erken anemisi olup ($Hct > 35$), geç başlangıçlı anemi riski olan vakalarda ise transfüzyondan çok rekombinant insan eritropoetini (rhEpo) veya darbepoetin ve demir desteği tedavileri düşünülmelidir (82).

2.5.2.3. Hiperbilurubinemi

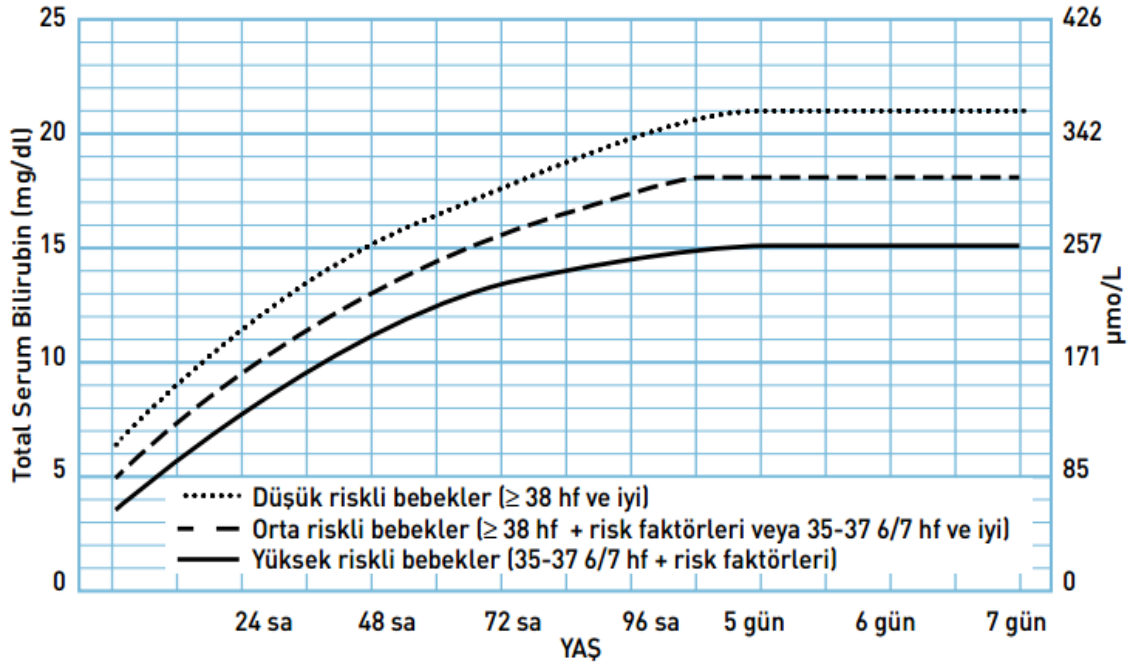
FYHH nedenli hiperbilurubinemi gelişmiş bebeklere yaklaşımın temel basamakları, serum bilirubin seviyelerinin izlenmesi, yeterli oral hidrasyonun sağlandığından emin olunması ve gerektiğinde fototerapi verilmesi şeklinde özetlenebilir. Bu konvansiyonel tedavilerle yanıt alınamıyorsa da İVİG verilmesi ve veya kan değişimi yapılması gerekir (82).

Hiperbilurubineminin en korkulan komplikasyonu kernikterustur. Kernikterus bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir

ve bilirubin ensefalopatisi ile genellikle eş anlamlı olarak kullanılır. Kernikterus albumine bağlı olmayan serbest bilirubin düzeyine ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğine bağlıdır. Kan beyin bariyerinin geçirgenliği ise en çok gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Bu yüzden hiperbilirubinemi tedavisi endikasyonlarını belirlemek için gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan bebeklerde gebelik haftası ve risk faktörlerini de içine alan eğriler; 35 haftanın altında olan bebeklerde ise doğum ağırlığına göre hazırlanan tabloların kullanılması uygundur (85).

2.5.2.3.1. Fototerapi

Fototerapi şiddetli hiperbilirubinemi tedavisinde en çok kullanılan, efektif ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Fototerapinin amacı indirekt bilirubin düzeyini düşürüp kan değişimi ihtiyacını azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini önlemektir. Fototerapi bilirubin seviyelerinin izlenebildiği ve risk faktörleri açısından bebeğin değerlendirileceği merkezlerde uygulanmalıdır. Hangi bebeklerin fototerapi alacağı, fototerapinin ne zaman sonlandırılacağı Amerikan Pediatri Akademisi '*American Academy of Pediatrics*' (AAP) ve Türk Neonotoloji Derneği (TND) hiperbilirubinemi kılavuz kriterlerine göre belirlenmelidir. Bu kriterler bebeğin taşıdığı risk faktörlerine, gestasyon haftasına, yaşamın kaçınıcı saatinde olduğuna ve doğum tartısına göre belirlenmiş total serum bilirubin konsantrasyonu değerlerinden oluşmaktadır.



Şekil 1: ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları (86).

Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 g/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.

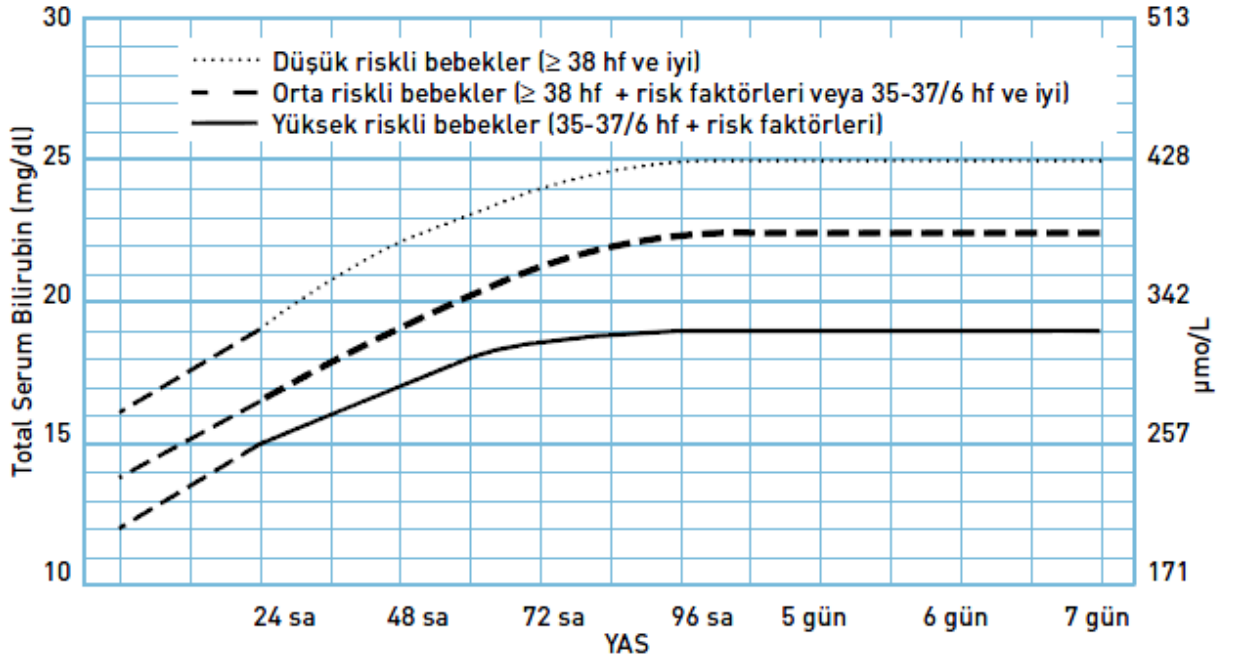
Tablo 1: Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları (85)

Doğum ağırlığı(g)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
1000 g altı	4 (10) *	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500-1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
2000 g ve üzeri	8 (17)	12 (18)	14 (19)

* İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dL). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 g/dL (eğer ölçülürse).

2.5.2.3.2. Kan Değişimi

Kan değişimi FYHH tanılı vakalarda aneminin hızla düzeltilmesi veya kernikterusu önlemek için bilirubin düzeyinin azaltılması amacı ile yapılan acil bir tedavidir (45). Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda İVİG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaşıldığında kan değişimi uygulanır (85). Kan değişimi, AAP ve TND'nin hiperbilirubinemi kılavuz kriterleri baz alınarak yapılmalıdır. Şekil 2'de AAP tarafından belirlenen ve tüm dünyada kabul gören 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde postnatal saate göre kan değişimi sınırları belirtilmiştir (86). 35 hafta altındaki bebekler içinse ağırlıklarına göre kan değişimi endikasyonları Tablo 1'de belirtilmiştir.



Şekil 2: ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları (86)

Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 g/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır.

Lipofilik özelliği nedeniyle albumine bağlı olmayan veya gevşek olarak bağlı olan bilirubin kan beyin bariyerini geçebilir. Albumin düzeyleri düşük olduğunda serbest bilirubin düzeyi artacağından daha düşük bilirubin seviyelerinde kernikterus gelişme riski vardır. Albumin düzeyinin 3 g/dL'nin altında olması bebek için risk oluşturur. Serum total bilirubininin (STB) serum albuminine oranı tek başına kan değişimi kararı vermek için kullanılsa da, tedavi kararını desteklemek için kullanılır (86).

Tablo 2: Bebeğin bulunduğu risk kategorisine göre kan değişimi planlanması gereken bilirubin albumin oranı (86)

Risk kategorisi	Kan değişimi planlanması gereken STB (mg/dL) albumin (g/dL) oranı
Gebelik haftası >38	8
Gebelik haftası 35 0/7-36 6/7 ve iyi	7.2
Gebelik haftası >38 ve riskli	7.2
Gebelik haftası 35 0/7-36 6/7 ve riskli	6.8

RhHH kan değişiminin en sık endikasyonlarından biridir. TND'nin 2014 yılında yayınlanan rehberinde RhHH yönetimi güncellenmiştir. TND, RhHH vakalarında kordon hemoglobininin <10 g/dL ve STB > 6 mg/dL, STB artış hızının >0.5 mg/dL/saat olması durumlarında kan değişimi yapılmasını önermektedir. 38 hafta ve üzerinde doğan RhHH tanılı bebeklerde kordon bilirubini bakılmış ve bilirubin düzeyi >6 mg/dL ise kan değişimi için hazırlık yapılırken, yoğun fototerapi başlanır. Bu sınır 6. saatte 9 mg/dL, 12. saatte 12 mg/dL, 18. saatte 15 mg/dL'dir. 24 saat ve üzerinde ise AAP önerilerine göre hareket edilir. Yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi artış hızı 0.5 mg/dL/saat'in üzerindeyse kan değişimi yapılır, altındaysa fototerapiye devam edilir. Gerekirse İVİG verilir. 38 haftanın altında doğan RhHH tanılı bebeklerde ise, kordon bilirubini bakılmış ve >2.5 mg/dL ise fototerapi başlanır. Kordon bilirubini bakılmış ve bilirubin düzeyi >5 mg/dL ise kan değişimi için hazırlık yapılırken yoğun fototerapi başlanır. Yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi saatte 0.5 mg/dL üzerinde yükseliyorsa kan değişimi yapılır. Gerekirse İVİG verilir (85). Tablo 3' de 38 haftanın altında doğan bebeklerde ilk 24 saatte kan değişimi yapılması önerilen bilirubin sınırları belirtilmiştir (85, 87).

Tablo 3: <38 hafta bebeklerde ilk 24 saat içinde kan değişimi sınırları (85)

Hafta	6. saat	12. saat	18. saat
23-28	5	6	7
29-33	6.5	9.5	12.5
34-37	8.5	11.5	13.5

Kan değişimi işlemi öngörülüyorsa kan bankası tarafından eritrosit ve plazma karıştırılarak, verilecek kandaki Hct düzeyi %50-60'a düşürülür (85). Kan grubu uyumsuzluklarında 0 eritrosit, AB plazma kullanılır (88). AB0 uyumsuzlukları haricinde plazma yerine serum fizyolojik veya albumin eklenebilir. Uyumsuzluk yoksa kan değişimi bebeğin kan grubu ile aynı olan kan ile yapılır. Altgrup uyumsuzluğu olan vakalarda uyumsuzluğa neden olan antijen yönünden negatif kan kullanılır. Kan değişimi için tam kan kullanılacaksa taze tam kan olmasına (<24 saatlik) dikkat edilmelidir. Kan değişimi acil olarak, doğum odasında yapılacaksa ve bebek İUT tedavisi almışsa, verici kanı ile cross-match anne kanı ile diğer tüm durumlarda bebeğin kanı ile yapılır (86).

Kan değişimi süresi 1-2 saattir. Bir seferde alınıp verilecek kan miktarı en fazla 5 mL/kg'dır. Kan basıncında ve dolayısıyla intrakranial basınçta dalgalanmaların engellenmesi için kan değişim hızı 2 mL/kg/dakika'nın üzerine çıkılmaz (85).

Kan değişimi işlemi bu konuda tecrübeli kişilerce yapılması gereken, acil bir işlemdir. İşleme ait ölüm oranları sağlıklı bebeklerde %1 iken hasta bebeklerde %12 oranında görülür. İşlemin diğer komplikasyonları ise apne, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, hipokalsemi, hipo/hiperglisemi, hiperkalemi, trombositopeni, nötropeni, koagülopati, dissemine intravasküler koagülasyon, metabolik asidoz, vasküler spazm, tromboz, emboli, beslenme intoleransı, iskemik hasar, nekrotizan enterekolit, omfalit ve sepsis olarak sıralanabilir (89).

2.5.2.3.3. İntravenöz İmmünglobulin

İVİG tedavisi ile retiküloendotelyal sistemdeki Fc reseptörleri bloke edilerek, hemoliz önlenir. Bilurubin yükselme hızını düşürdüğü gibi, maksimum bilirubin düzeylerini de düşürür. Böylece kan değişimi ihtiyacı azalır (85).

AAP, 2004 kılavuzlarına göre yoğun fototerapiye rağmen yükselen serum bilirubin düzeyi, kan değişim sınırına yakın bilirubin düzeyi, total bilirubin düzeyi kan değişimi sınırında olan bebeklerde İVİG, 0.5-1 g/kg/doz, 2 saatte mümkün olan en kısa sürede verilir. Gerektiğinde ise 12 saat sonra tekrar verilebilir. Kan değişimi yapılan bebeklerde ise değişim sonrası İVİG aynı dozda tekrarlanır (86).

Bir çok klinik çalışmada İVİG tedavisiyle, Rh veya AB0 uyumsuzluğuna bağlı FYHH gelişmiş vakalarda kan değişimi ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. 2003 yılında yayınlanan Gottstein ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, 3 farklı çalışmadaki, 189 bebek incelenmiş ve İVİG tedavisi verilen gruptaki bebeklerin kan değişimi ihtiyacının ve sayısının almayan gruptakilere göre belirgin derecede az olduğu gösterilmiştir (90).

2.5.2.3.4. Hidrasyon ve Emzirme

Fototerapi ile ciltten sıvı kaybı artacağından ve fototerapi yıkım ürünleri idrarla atılacağından, fototerapi alan bebeklerdeki sıvı ihtiyacı artar. Bu noktada yeterli ve başarılı emzirme çok büyük önem taşır. Mümkün olduğu kadar erken, tercihen doğumdan sonraki ilk saat içinde emzirme başlatılmalıdır. Herhangi bir nedenle bebek annesini direk memeden ememiyorsa, yeterli süt üretimini uyarmak için anneler sütlerini sağlamalıdır ve sağılan süt en kısa sürede bebeğe verilmelidir (85). Emzirme sıklığının artması anlamlı hiperbilirubinemi gelişme olasılığını azaltır. Bu nedenle yaşamın ilk günlerinde günde en az 8-12 defa emzirme önerilir (86). Tek başına anne sütüyle beslenme desteklenmelidir. Bunun için her anneye emzirme danışmanlığı verilmesi önemlidir. Yetersiz beslenme bulguları varsa, bebek dehidratasyon açısından klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmelidir. Öncelikle emzirme danışmanlığı gözden geçirilmeli, hipernatremi mevcutsa sık emzirme ile birlikte sağılmış süt veya formül mama verilmelidir. Hidrasyonu düzelmiyor, tartı kaybı devam ediyor ve oral beslenemiyorsa intravenöz sıvı verilebilir (85).

2.5.2.4. Geç Anemi

Alloimmunizasyon gerçekleşmiş gebeliklerde doğumu takiben 1-3 hafta içerisinde başlayan anemiye geç anemi denir. Geç başlangıçlı anemi eritroid öncül hücrelerin zarar görmesi ve eritropoezin baskılanmasıyla oluşabilir (82).

Geç başlangıçlı anemide; bebek asemptomatikse enteral demir replasmanı (3-6 mg/kg/gün) ile tedavi edilir. Semptomatik bebekler ise genellikle basit transfüzyon ile tedavi edilirler. Seçilmiş vakalarda rhEpo veya uzun etkili anoloğu olan darbepoetin kullanılabilir. Bu vakalar genellikle progresif anemi geliştirmiş; fakat henüz semptomatik olmayan AB0, Rh, Kell uyumsuzlukları olan veya dinsel inançlar nedeniyle transfüzyonu kabul etmeyen aile bebekleridir. rhEpo subkutan olarak, 400 U/kg/doz, haftada 3 defa toplamda 2 hafta boyunca uygulanmak üzere verilir. Eğer darbepoetin kullanılacaksa 1-2 haftada bir tek doz, 4 mg/kg şeklinde yine subkutan olarak uygulanabilir. Bu bebekler de demir replasmanı ile takviye alabilirler. rhEpo veya darbepoietin tedavilerinde dikkat edilmesi gereken husus, tedaviyi takiben en azından 5 gün boyunca Hct seviyelerinde yükselme olmayacağıdır (91). Uzun dönemde rhEpo veya darbepoietinin faydalı olduğu gösterilse de bu tedavilerle ilgili çalışmalar genellikle vaka bazında olduğundan, uygulanmaları ile ilgili belirli bir uzlaşma yoktur (82).

2.6. NÖROLOJİK GELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ‘AGES AND STAGES QUESTIONNAIRES’ (ASQ) VE ‘AGES AND STAGES QUESTIONNAIRES: SOCIAL-EMOTIONAL’ (ASQ:SE) GELİŞİMSEL TARAMA TESTLERİNİN KULLANILMASI

2.6.1. *Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesinde Gelişimsel Tarama Testlerinin Kullanılması*

Bebeğin dünyaya gelmesini izleyen aylar ve ilk yıllar bilişsel, motor, dil, sosyal ve duygusal gelişiminin en hızlı olduğu dönemlerdir. Erken çocukluk dönemi olarak da adlandırılan 0-6 yaş dönemindeki gelişim, daha sonraki gelişimin temelini oluşturarak, çocuğun bedensel, sosyal ve psikolojik iyiliğini bütün olarak etkilemektedir. Bu dönemde gelişimin dikkatli bir şekilde izlenmesi ve doğru değerlendirmelerin yapılması, olası problemlerin önlenmesi ve erken müdahale hizmetlerinin sağlanabilmesi açısından çok önemlidir; ancak tüm bunların gerçekleştirebilmenin ön koşulu zamanında ve isabetli değerlendirmelerin yapılmasıdır (92).

Değerlendirme kavramı, ölçümlemeyi de içeren sürece ilişkin tüm işlemleri kapsamaktadır. Değerlendirme bir çocuğun ya da bireyin durumu veya sorunu hakkında ne yapılacağını belirlemek üzere grup ortamında ya da bireysel olarak, çocuğun durumunu açıklama süreci olarak tanımlanmaktadır (93). Değerlendirmenin son

aşamasında ise, bir çocuğun akademik, psikolojik, sosyal durumu hakkında, somut kanıtlara dayanan bir karar verme süreci gerçekleşir (94). Değerlendirme; çocuğun gelişim düzeyini, neleri bildiğini, yapabildiğini, deneyimlerini, bu deneyimler sonucunda edindiği bilgi ve becerileri uygun biçimde kullanma düzeyini, sahip olduğu özellikler ve gelişmekte olan özelliklerini, çocuğun akademik, psikolojik, sosyal yönlerden risk altında ya da özel gereksinime ihtiyacı olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmaktadır (94). Bu sürecin ilk aşaması ise gelişimsel taramadır (92).

Gelişimsel taramalar genel olarak anne ve babalardan alınan bilgileri de içerebilen uzman değerlendirmesine dayalı tarama araçlarıyla yapılmaktadır. Son yıllarda, çocukların gelişimini izlemeye alternatif bir yaklaşım olarak, anne veya baba değerlendirmesinin önemsendiği görülmektedir. Hem uzman hem de ebeveynlerin değerlendirmesinin bazı avantaj ve deavantajları bulunmaktadır. Uzman değerlendirmesinin en önemli avantajı, uzmanın bilgisi ve objektifliği nedeniyle, çocuk hakkında uygun değerlendirmenin yapılabilmesidir. Uzman değerlendirmesinin en önemli deavantajı ise değerlendirme hizmetlerini gerçekleştirecek yeterli sayıda uzmanın bulunmamasına bağlı olarak, uzmanın her çocuğun gelişimini değerlendirecek, hem de tek bir çocuğun gelişimini belirli aralıklarla izleyebilecek yeterli zamanının olmamasıdır. Sonuçta biyolojik ve çevresel risk faktörleri olan çocukların gelişimlerinin belirli aralıklarla değerlendirilmesi ve ayrıntılı değerlendirmeye gereksinim duyan çocukların belirlenebilmesinde uzmanlardan yararlanmanın maliyeti de oldukça yüksek olacaktır. Ayrıca değerlendirme hizmetlerinin gerçekleştirilmesinde ülke kaynaklarının sınırlı olmasının yanı sıra, bazı ailelerin var olan hizmetlere ulaşmak açısından sahip oldukları kaynakların sınırlılığı da uzman değerlendirmesini güçleştirmektedir (92).

Son yıllarda ise çocuğun gelişiminin değerlendirilmesinde anne ve babaların rolünün yalnızca bilgi vermeyle sınırlı olmadığı, çocuklarını en iyi tanıyan kişiler olarak bu sürece daha aktif katılabilecekleri düşünülmektedir. Doğrudan anne ve babalar tarafından doldurulan gelişim değerlendirme araçlarının en önemli avantajlarından biri, anne ve babaların çocuğu hakkındaki zengin deneyimlerinden yararlanması ve çocuğun gelişimini belirli zaman aralıklarında sürekli değerlendirme olanağı sağlamasıdır. Araştırma sonuçları, anne ve babaların, sosyo ekonomik düzey, yaşadıkları bölge ya da ruh sağlığından bağımsız olarak çocuklarının gelişimleri hakkında doğru bilgi verebildiklerini desteklemektedir (96).

Annelerin veya babaların kendi çocuklarının gelişimsel becerilerini değerlendirmeleri ile uzman değerlendirmeleri arasındaki uyumun yüksek olması ve değerlendirme maliyetinin düşük olması, anneler veya babalar tarafından doldurulan değerlendirme araçlarının geliştirilmesini tetiklemiştir (92). AAP 2006 yılında, genel gelişimsel tarama testi olarak güvenle kullanılabilecek araçları özetlemiştir. Bunlar; ‘*Ages and Stages Questionnaires*’ (ASQ), ‘*Battelle Developmental Inventory Screening Tool, 2nd ed*’ (BDI-ST), ‘*Bayley Infant Neurodevelopmental Screen*’ (BINS), ‘*Brigance Screens-II, Child Development Inventory*’ (CDI), ‘*Child Development Review-Parent Questionnaire*’ (CDR-PQ), Denver-II gelişimsel tarama testi, ‘*Infant Development Inventory, Parents’ Evaluation of Developmental Status*’ (PEDS)’ dir (97). Bunlar arasında ASQ, CDI ve CDR-QR ebeynler tarafından doldurulan değerlendirme araçlarıdır.

Yukarıda sözü edilen, anne-baba tarafından doldurulan gelişim tarama araçlarının hepsi batı ülkelerinde geliştirilmiş olmakla beraber, yaygın biçimde kullanılmaktadır. Ülkemizde ise anne-baba tarafından doldurulan herhangi bir gelişimsel tarama aracı bulunmamaktadır; halihazırda kullanılan gelişim tarama araçlarının hepsi uzman değerlendirmesine dayalı araçlardır. Ülkemizde yeterli sayıda çocuk gelişim uzmanı olamamakla beraber uzman tarafından yapılan değerlendirmeler de maliyetlidir. Ayrıca anne-babalar bu hizmetlere ulaşmada ciddi güçlükler yaşamaktadırlar. Bu nedenle özellikle Türkiye gibi ülkelerde çocukların gelişiminin anne-babalar tarafından değerlendirilmesinin ve belli aralıklarla izlenmesinin, gelişimsel problemleri olan çocukların olabildiğince erken dönemde saptanabilmesi ve erken müdahale hizmetlerinin sağlanabilmesi açısından önemi büyüktür (92).

2.6.2. ‘*Ages and Stages Questionnaires*’ (ASQ) ve ‘*Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional*’ (ASQ:SE) Envanterleri

Çocukların gelişiminin anne ve baba tarafından değerlendirildiği ilk araçlardan biri olan ‘ASQ’ başta geliştirildiği ülke olan Amerika olmak üzere bir çok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. ‘ASQ’ bebeklerin ve okul öncesi dönemdeki çocukların gelişimini, iletişim, ince motor, kaba motor, problem çözme ve kişisel-sosyal gelişim alanlarında, ‘ASQ:SE’ ise sosyal duygusal gelişim alanında değerlendirmeye yönelik tarama araçlarıdır (92).

'*ASQ*' nun ilk formu Bricker, Squires, Kaminsky ve Mounts tarafından 1998 yılında '*The Infant/Child Monitoring Questionnaires*' adıyla yayınlanmıştır (98). İzleyen dönemde psikometrik özellikleri açısından tekrar değerlendirilmiş ve 8000'in üstünde çocuktan oluşan geniş bir örneklem grubuyla norm çalışması tamamlanmıştır. '*ASQ*' nun gözden geçirilmiş versiyonu olan '*ASQ3*' te, aynı sistem izlenmekle beraber, tek fark 60. ay formunun '*ASQ3*' te 66. aya kadar, '*ASQ*' da ise 72. aya kadar olan çocukları kapsamasıdır (99). Toplam 25 ülkedeki uluslararası '*ASQ*' araştırma çalışmasını ve sonuçlarını değerlendiren, 2017 yılına ait derlemede, '*ASQ*' nun gelişimsel geriliği olan çocukları saptamadaki güvenilirliği %92, duyarlılığı %87.4 ve özgüllüğü ise %95.7 olarak belirtilmiştir. Aynı derlemede '*ASQ*' nun farklı kültürlerde ve toplumlardaki geçerliliği de vurgulanarak, '*ASQ*' nun global gelişimsel tarama aracı olabileceği gösterilmiştir. Heo ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada, Kore' de, Saihong tarafından 2010 yılında yapılmış çalışmada Kuzeydoğu Tayland' da, Sarmieno Campos ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada İspanya' da, Vameghi ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada İran' da, '*ASQ*' nun kültürel ayırım gözetilmeden yapılabileceği gösterilmiştir ve '*ASQ*' İspanyolca, Korece, Farsça, Taylandca, Fransızca, Almanca, Çince, Norveççe, Hintçe, Türkçe gibi bir çok dile çevrilmiştir (100).

'*ASQ*' ve '*ASQ:SE*'nin Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları ise 2010 ve yıllarında Kapçı, Küçüker ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (101, 102). 2015 yılında ise '*ASQ*' ve '*ASQ:SE*'; 'Erken Gelişim Envanterleri' (EGE) ve 'Erken Gelişim Envanterleri- Sosyal Duygusal Gelişim Envanteri' (EGE-SD) olarak Türkçeleştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (92).

Kapçı ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada 3-72 ay arasındaki 978 çocuk '*ASQ*' nun Türkçeleştirilmiş versiyonu ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada özgün '*ASQ*' dan farklı olarak, tek gelişim alanına dayalı olarak verilen kararın uygun olmadığı, en az iki alanda kesim puanının altında kalmaya dayalı olarak çocukların gelişiminin 'riskli' kabul edilmesi durumunda EGE'nin klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin istenilen düzeye ulaştığı belirlenmiştir. Yapılan diğer geçerlilik ve güvenilirlik analizleri de EGE'nin Türk çocuklarının gelişimini değerlendirmede kullanılabileceğini desteklemiştir. EGE'nin geçerlilik çalışmasında Denver-II gelişimsel tarama testi, Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı veya Ankara Gelişim

Tarama Envanterleri kullanılmıştır. Tüm aylar incelendiğinde, EGE'nin duyarlılığı %94, özgüllüğü %85, pozitif öngörü değeri %97, negatif öngörü değeri %75 olarak saptanmıştır. Test-tekrar test güvenilirliği %82, değerlendiriciler arası güvenilirliği ise %87 bulunmuştur (101).

Küçüker ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada ise 608 çocuk, 'ASQ:SE' nin Türkçeleştirilmiş versiyonu, EGE-SD ile değerlendirilmiştir. EGE-SD'nin geçerlilik çalışmasında Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı, Otomatik Düşünce Ölçeği veya 'Conners' Parent Rating Scales' kullanılmıştır. Tüm aylar incelendiğinde, EGE'nin duyarlılığı %83.7, özgüllüğü %89.9, test-tekrar test güvenilirliği %87, değerlendiriciler arası güvenilirliği ise %83.6 bulunmuştur. Bu çalışma ile EGE-SD'nin gerek araştırmalarda, gerekse ruh sağlığı klinikleri, özel eğitim kurumları ve ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması merkezlerinde kullanılabilirliği gösterilmiştir (102).

2.6.3. 'ASQ' ve 'ASQ:SE' Türkçe Versiyonlarının Uygulanması

'ASQ' ve 'ASQ:SE' Türkçe versiyonları 3-72 ay arası çocukların gelişimini değerlendirmeye yönelik, anne ve babalar, çocuğa bakım veren diğer kişiler ve çocuğu tanıyan öğretmenler tarafından doldurulabilen gelişimsel tarama aracıdır. 'ASQ' nun farklı yaş grupları için 19 (4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 27, 30, 33, 36, 42, 48, 54 ve 60. aylar), 'ASQ:SE' nin 8 (6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60. aylar) ayrı formu bulunmaktadır. 'ASQ' ve 'ASQ:SE' nin uyarılama çalışmalarının gerçekleştirildiği dönemde ilköğretime başlama yaşı 6 (72 ay) olduğundan 60. ay formu, 72. aya kadar olan çocukları kapsamaktadır (92).

'ASQ' yaş formları iletişim, ince motor, kaba motor, problem çözme ve kişisel-sosyal gelişim alanlarını değerlendirmektedir. 16. ay formuna kadar her bir gelişim alanı 6 madde ile, 16. ay formundan itibaren ise yalnızca iletişim alanı 7 madde ile değerlendirilmektedir. Her formda ayrıca açık uçlu sorular yer almaktadır. Bu açık uçlu sorulara verilen yanıtlar puanlanmamakla beraber formu dolduran kişinin çocukla ilgili belirttiği kaygılar dikkate alınmalıdır (92).

Formları dolduracak kişinin ilköğretim 5. sınıf ve daha üstü eğitim düzeyinde okuma ve anlama becerisine sahip olması beklenmektedir. Bununla birlikte, okuduğunu anlama becerisinin yetersiz olması, eğitim düzeyinin düşük olması ya da ana dilinin Türkçe

olmaması gibi durumlarda anne ve babaya maddeler açıklanarak formun doldurulması sağlanabilmektedir (92).

Formu dolduran kişiden çocuk maddede belirtilen beceriyi yapabiliyorsa ‘evet’, arada bir yapabiliyorsa ‘bazen’, bu beceriyi henüz yerine getiremiyorsa ‘henüz değil’ seçeneğini işaretlemesi beklenmektedir. ‘Evet’ seçeneği 10, ‘bazen’ seçeneği 5, ‘henüz değil’ seçeneği ise 0 olarak puanlanmaktadır. Her bir gelişim alanına ilişkin alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar 0-60 arasında değişirken, yalnızca iletişim alanında EGE 16. ay formundan itibaren alınabilecek puan 0-70 arasında değişmektedir. Çocuğun her bir gelişim alanından aldığı toplam puan, o gelişim alanı için önceden belirlenmiş olan kesim puanı ile karşılaştırılarak yorumlanır. İki ya da daha fazla alanda kesim puanının altında puan alan çocukların gelişimi ‘riskli’ olarak değerlendirilmeli ve bu çocuklar ileri değerlendirme için yönlendirilmelidir. Beş gelişim alanının hepsinde kesim puanının üzerinde puan alan çocukların gelişimi ‘normal’ olarak değerlendirilir. Tek bir gelişim alanında kesim puanının altında puan alan çocukların gelişimi ise ‘normal’ olarak değerlendirilmekle beraber, bu çocukların gelişimi sonraki aylarda izlenmelidir (92).

‘*ASQ:SE*’ ise çocuğun sosyal-duygusal davranışları, kendini düzenleme, söz dinleme, iletişim, uyumsal davranış, özerklik, duygulanım ve diğerleriyle etkileşim alanlarında değerlendirilmektedir.

‘*ASQ:SE*’ temel olarak anne-baba tarafından doldurulmakla birlikte, düzenli olarak çocukla birlikte bulunan ve çocuğu yakından tanıyan, bakım veren diğer kişiler ya da çocuğun öğretmeni tarafından da doldurulabilir. ‘*ASQ:SE*’nin her yaş formunun ilk bölümünde çocuğa ve anne babaya ilişkin demografik bilgilerle ilgili sorular yer almaktadır. İzleyen bölümde ise ilgili yaş grubunun maddeleri yer almaktadır. Bu maddeler ‘çoğu zaman’, ‘bazen’, ‘nadiren/hiç’ seçeneklerinden birisiyle yanıtlanmaktadır. Bu seçeneklerin her birinin altında 0, V ya da X sembollerinden birisi bulunmaktadır. Bunlar maddenin puanlama yönünü göstermektedir. 0 (Sıfır)=0 puan, V (Roma rakamı beş)=5 puan, X (Roma rakamı on)=10 puan anlamına gelmektedir. Ayrıca herhangi maddedeki bir durum anne-babaya endişe veriyorsa ‘Bu Durum Endişe Veriyor’ sütunundaki daireyi işaretlemesi istenmektedir. Anne-baba, bu sütunu işaretlediğinde, o madde puanına 5 puan eklenmektedir (103).

Envanterden alınan yüksek puan sosyal-duygusal gelişim açısından problem olduğuna işaret etmektedir. Her yaş formunun sonunda açık uçlu sorular yer almakta, ancak puan olarak değerlendirmeye alınmamaktadır. ‘*ASQ:SE*’nin 8 ayrı yaş formunda farklı sayıda madde bulunmaktadır. Örneğin 6. ay formunda toplam 19 madde yer alırken, 60. ay formunda 33 madde yer almaktadır (103).

‘*ASQ*’ formlarında olduğu gibi, ‘*ASQ:SE*’yi dolduracak kişinin de ilkokul 5. sınıf ve daha üstü eğitim düzeyinde okuma ve anlama becerisine sahip olması beklenmektedir. Bununla birlikte, okuduğunu anlama becerisinin yetersiz olması, eğitim düzeyinin düşük olması ya da ana dilinin Türkçe olmaması gibi durumlarda anne ve babaya maddeler açıklanarak formun doldurulması sağlanabilir (103).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Tek merkezli, retrospektif ve prospektif özellikleri bir arada taşıyan kesitsel araştırmamızda kullandığımız ‘*ASQ*’ ve ‘*ASQ:SE*’ gelişimsel tarama testleri 3-72 ay arasındaki çocukları değerlendirebildiği için; çalışmamız 2010-2016 yılları arasında İUT tedavisi alan hastaları kapsamaktadır. Çalışmamızın hasta grubu, Ocak 2010-Mart 2016 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı’nda alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılmış ve hastanemizde doğmuş 37 hastadan oluşmuştur.

Ocak 2010-Mart 2016 tarihleri arasında alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılmak üzere başvuran 75 gebenin, 7’si takiplerine devam etmediği için çalışma grubundan çıkarılmıştır. Kalan 68 gebenin 4’üne ise kayıt yetersizliği nedeniyle ulaşılamamıştır. 2 gebelik intrauterin mort fetus (İUMF) ile sonuçlanmıştır. Bilindiği üzere İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı İUT konusunda Türkiye’deki referans hastanelerden biridir. Dolayısıyla hastalarımızın büyük bir kısmı İstanbul dışı illerden gelmektedir. İUT tedavisi başarıyla tamamlanan, yaşadığı ilde 3. Basamak yenidoğan yoğun bakım hizmeti verebilecek hastane olan gebeler sosyoekonomik nedenlerden dolayı yaşadıkları ilde doğum yapmayı tercih edebilmektedirler. Çalışmamızda da İUT tedavisi tamamlanan 13 gebe yaşadığı ilde doğum yapmayı seçmiştir. Kalan 49 gebe hastanemizde doğum yapmıştır.

Hastanemizde doğan 49 yenidoğandan biri sevk edildiği dış merkezde, 2’si yenidoğan yoğun bakım ünitemizde, biri de postnatal (PN) 6. Ayda evde eksitus olmuştur. Kalan 45 hastanın 5’ine hastanemiz bilgisayar veri tabanlarındaki ve arşiv dosyalarındaki kayıtlı adres ve telefon bilgilerinden, mernis kayıtları aracılığıyla muhtarlıklardan ve mektupla ulaşılmaya çalışılmasına rağmen sonuç alınamamıştır. 3 hastamız ise test uygulama yaşını geçtiği için çalışmaya alınamamıştır; böylece çalışmamızın hasta grubu 37 hastadan oluşmuştur.

Kontrol grubumuz ise hasta grubumuzdaki çocuklarla benzer gestasyon haftasında, doğum kilosunda, doğum boyunda hastanemizde doğmuş, mümkün olduğunca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış ve kronik hastalık öyküsü olmayan, aileleri tarafından sağlıklı olarak nitelendirilen 36 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubundaki tüm vakalar kliniğimizde doğan bebeklere ait anne yanı kartlarının incelenmesi ve uygun bulunanların rastgele, zarf çekilerek aranması ile oluşturulmuştur. Hasta grubumuzdaki çocukların çok büyük bir kısmının preterm doğmuş olması, gruplar arasında doğum gestasyon haftası ve tarama testi uygulama yaşının benzer olmasının sağlanmasını oldukça zorlaştırmıştır. Bu yüzden gruplar arasında doğum gestasyon haftası, doğum kilosu, boyu ve test uygulama yaşlarında benzerlik sağlandıktan sonra ek özellik aranmamıştır.

Çalışma grubumuz 37 çocuktan oluşan hasta grubu ve 36 çocuktan oluşan kontrol grubu ile toplam 73 çocuktan oluşmuştur.

3.2. KULLANILAN YÖNTEMLER

Hastaların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait veriler hastanemiz bilgisayar veri tabanından, hastaların geçmiş epikrizlerinden ve arşivlerimizden çıkarılan dosyalardan sağlanmıştır. İUT bilgilerine ise Perinatoloji Bilim Dalı bilgisayar kayıtlarından ulaşılmıştır. Çalışma grubumuzdaki tüm prematüre doğan vakaların, doğum gestasyon haftalarına göre, 2 yaş tamamlanıncaya kadar düzeltilmiş yaşları hesaplanarak, gelişimsel tarama testi uygulanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki 37 hastanın dosyalarından:

- 1- İsim, soyisim, protokol numarası, doğum tarihi, cinsiyet, yaş, düzeltilmiş yaş,
- 2- Anneye ait protokol numarası, annenin yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, sigara öyküsü, eşlik eden hastalık, gebeliğin tipi, obstetrik anamnez (gravida, parite, abortus, küretaj, eksitus, alloimmunizasyonuna bağlı eksitus), önceki gebeliklerinde anti D immunoglobulin alma öyküsü ve aldıysa zamanı, kan grubu, indirekt Coombs titresi, antikor tipi,
- 3- Baba yaşı, kan grubu, eğitim düzeyi, mesleği, sigara kullanıp kullanmadığı,
- 4- Fetus kan grubu, direkt Coombs sonucu ve titresi, 1.İUT'den önce hidrops bulgusu olup olmadığı, 1. İUT öncesi ve sonrasındaki Hgb ve MCA-PSV

düzeyleri, 1. İUT haftası, İUT yapılan yer, verilen eritrosit hacmi, İUT sayısı ve aralıkları, son İUT ile doğum arasında geçen süre, son İUT haftası, işlemler esnasında komplikasyon gelişip gelişmediği,

- 5- Doğum gestasyon haftası, 1. ve 5. Dakika APGAR skorları, kordon kan gazı pH'sı, kordon veya doğum Hgb, Hct, retikülosit, bilirubin, albumin düzeyleri, perinatal asfiksi [5 ve 10. Dakikada APGAR skorunun <5 olması, kordon kan gazı pH<7.00 veya BE<-12mmol/L, MRI veya MRS ile hipoksik iskemik beyin hasarının görülmesi, çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması (104)] olup olmadığı, kan grubu, direkt Coombs sonucu, titresi, İUT'lerle kan grubunun değişip değişmediği,
- 6- Yenidoğan fizik muayene bulguları (doğum kilosu, boyu, baş çevresi ve persantilleri, hidrops bulgusu, hepatomegali, splenomegali),
- 7- Postnatal İVİG, eritrosit süspansiyonu, aferez trombosit, taze donmuş plazma, albumin ve kan değişimi ihtiyacı ve sayısı,
- 8- Fototerapi ihtiyacı, süresi, fototerapiye başlanan ve maksimum bilirubin düzeyleri ve saati,
- 9- Mekanik ventilatör ve antibiyotik ihtiyacı ve süresi, surfaktan ihtiyacı ve sayısı, RDS (respiratuar distres sendromu), TTN (yenidoğanın geçici taşipnesi), pnömotoraks, klinik veya laboratuvar sepsisi, sepsis şüphesi, kolestaz gibi ek bulgu ve tanılar,
- 10- İşitme taraması sonucu,
- 11- Hastanede kalma süresi,
- 12- Geç anemi nedeniyle transfüzyon ihtiyacı ve sayısı,
- 13- 'ASQ' ve 'ASQ:SE' gelişimsel tarama testi sonuçları,

Önceden oluşturduğumuz formlara aktarıldı.

'ASQ' ve 'ASQ:SE' gelişimsel tarama testleri hasta grubumuzdaki 37 hastanın 12'sine hastanemizde anne-babaları eşliğinde yüz yüze uygulandı. 25'ine ise telefonda uygulandı. Kontrol grubumuzdaki 36 çocuğun ise sadece birine yüz yüze, kalan 35'ine ise telefonda uygulandı. Çalışmamızın hasta grubundaki ailelerin geçmişteki zorlu süreçleri nedeniyle, daha kaygılı olmaları ve testi hastanede doldurmak istemeleri üzerine, hasta grubundaki 12 çocuğun tarafımızca gözlemlenme imkanı olmuştur.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 21 versiyonu kullanılmıştır. Çalışma verileri 37 hasta, 36 kontrol vakası olmak üzere toplam 73 vaka üzerinden analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Mann Whitney U Test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact, Spearman korelasyon analizi testleri kullanıldı. Multivariate analiz olarak fototerapi süresi üzerine diğer risk faktörlerinin etkileri Lojistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak yapılmıştır. (Dosya Nu: 2016/1340).

4. BULGULAR

4.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNA AİT DEMOGRAFİK VE TANIMLAYICI VERİLER

Çalışmamızın hasta grubu, 1 Ocak 2010-29 Mart 2016 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve yatırılarak takip edilen 3560 bebekten, belirtilmiş kriterlere uygun, alloimmunizasyon nedeniyle İUT tedavisi verilmiş %59.5'u (n=22) erkek, %40.5'i (n=15) kız toplam 37 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise yine hastanemizde doğmuş %50'si (n=18) erkek, %50'si (n=18) kız toplam 36 hastadan oluşmaktadır. Hasta grubunun ortalama doğum gestasyon haftası 35.8 ± 1.7 , kontrol grubunun 35.9 ± 1.6 olup, her iki grubun doğum gestasyon haftası arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.706$, $p>0.05$). Hasta grubundaki vakaların ortalama doğum kilosu ve boyları sırasıyla 2818 ± 479 gram, 46.3 ± 2.1 cm; kontrol grubundakilerin ise sırasıyla 2669 ± 638 gram, 46.0 ± 3.0 cm olup her iki grubun doğum kiloları ve boyları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.593$, $p=0.645$, $p>0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki çocuklara test uygulandığındaki ortalama yaş ise sırasıyla 32.7 ± 19.7 ve 33.9 ± 18.6 ay olup, iki grup arasında test uygulama yaşı açısından da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.710$, $p>0.05$). Hasta grubu ve kontrol grubundaki vakaların hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamakla beraber ($p=0.207$), fototerapi süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.025$). Hasta grubunu oluşturan vakaların fototerapi süresi 65.2 ± 57.7 saat iken, kontrol grubundaki vakaların ortalama fototerapi süresi 26.0 ± 17.7 saat olmuştur. Hasta grubundaki vakaların tamamının YDYBÜ ihtiyacı olmuştur. Kontrol grubundaki vakaların ise %19.4'ünün YDYBÜ ihtiyacı olmuştur ve her iki grubun YDYBÜ ihtiyaçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Her iki gruptaki vakaların doğum şekilleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık olmamakla beraber, hasta grubundaki vakaların %83.8'i, kontrol grubundakilerin ise %77.8'i seksiyo ile doğmuştur. Hasta grubundaki vakaların %43.2'si İstanbul dışı illerden gelmekteyken, kontrol grubundaki vakaların

tamamı İstanbul'dan gelmiştir. Tablo 4'te hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve tanımlayıcı özellikler gösterilmiştir.

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve tanımlayıcı özellikler

		Hasta <i>n</i> (%) <i>n</i> =37	Kontrol <i>n</i> (%) <i>n</i> =36	<i>p</i>
Cinsiyet <i>n</i> (%)	Erkek	22 (59.5)	18 (50.0)	0.417 ^a
	Kadın	15 (40.5)	18 (50.0)	
Gestasyon süresi (hafta)	Min-Mak (Medyan)	31.1-38.3 (36.1)	31.9-38.3 (36.1)	0.706 ^b
	Ort±Ss	35.8±1.7	35.9±1.6	
Doğum kilosu sınıflaması <i>n</i> (%)	AGA	29 (82.9)	30 (83.3)	0.301 ^a
	LGA	6 (17.1)	4 (11.1)	
	SGA	0 (0.0)	2 (5.6)	
Doğum kilosu (g)	Min-Mak (Medyan)	1760-3930 (2735)	1125-3880 (2720)	0.593 ^b
	Ort±Ss	2818±479	2669±638	
Doğum boyu (cm)	Min-Mak (Medyan)	41-50 (47)	40-51 (45)	0.645 ^b
	Ort±Ss	46.3±2.1	46.01±3	
Test yaşı (ay)	Min-Mak (Medyan)	7.4-71.9 (32.7)	7.1-69.1 (34.1)	0.710 ^b
	Ort±Ss	32.7±19.7	33.9±18.6	
Hastanede kalış süresi (gün)	Min-Mak (Medyan)	2.0-45.0 (6)	1.0-29.0 (13)	0.207 ^b
	Ort±Ss	11.1±10.3	14.7±9.8	
Fototerapi süresi (saat)	Min-Mak (Medyan)	0-308 (48)	10.0-61.0 (23)	*0.025 ^b
	Ort±Ss	65.2±57.7	26.0±17.7	
YDYBÜ ihtiyacı <i>n</i> (%)	Evet	37 (100)	7 (19.4)	*0.001 ^b
	Hayır	0	29 (80.6)	
Doğum şekli <i>n</i> (%)	NSD	6(16.2)	8 (22.2)	0,515 ^a
	Seksiyo	31 (83.8)	28 (77.8)	
İl dışı <i>n</i> (%)	Evet	16 (43.2)	0 (0)	
	Hayır	21(56.8)	36 (100)	

^a Pearson Chi-Square Test, ^b Mann Whitney U Test

**p*<0,05

Dipnot: Hasta grubuna ait eksik veriler kayıt hatası nedeniyle değerlendirmeye alınamadı.

4.2. HASTA GRUBU ANNELERİNE AİT OBSTETRİK ÖZELLİKLER

Hasta grubu annelerinin gebelik yaşları 25-43 (medyan 32) aralığında olup, ortalama gebelik yaşı 32.5 ± 4.0 saptanmıştır. Annelerin gebelik sayıları ise 2-11 (medyan 4.0) arasında olup, ortalama gebelik sayısı 4.9 ± 2.1 bulunmuştur. Annelerin ortalama doğum sayıları ise 2-11 (medyan 4) arasında olup, ortalamaları 4.3 ± 2.0 saptanmıştır. Abortus ile sonuçlanan gebelik sayıları ise 0-3 aralığında olup, ortalama 0.4 ± 0.7 olarak bulunmuştur. Anne karnında ölüm ile sonuçlanan gebelik sayısı 0-8 (medyan 1) arasında olup, ortalama 1.1 ± 1.5 saptanmıştır. Annelerin %24.3'ünde abort, %62.2'sinde İUMF hikayesi olduğu saptanmıştır. Annelerin %29.7'si (n=11) 1. gebeliğinde anti-D profilaksisi almışken, %70.3'ü (n=26) almamıştır. Annelerin %16.2'si (n=6) vajinal yolla, % 83.8'i (n=31) ise sezaryen ile doğum yapmıştır. Tablo 5'te annelerin obstetrik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 5: Annelerin obstetrik özellikleri (n=37)

Gebelik yaşı (yıl)	Min-Mak (Medyan)	25-43 (32)
	Ort±Ss	32.5±4.0
Gravida	Min-Mak (Medyan)	2.0-11.0 (4.0)
	Ort±Ss	4.9±2.1
Parite	Min-Mak (Medyan)	2.0-11.0 (4.0)
	Ort±Ss	4.3±2.0
Abortus	Min-Mak (Medyan)	0-3 (0)
	Ort±Ss	0.4±0.7
	Var	9 (24.3)
	Yok	28 (75.7)
Küretaj	Min-Mak (Medyan)	0-3 (0)
	Ort±Ss	0.5±0.8
	Var	13 (35.1)
	Yok	24 (64.9)
İUMF	Min-Mak (Medyan)	0-8 (1)
	Ort±Ss	1.1±1.5
	Var	23 (62.2)
	Yok	14 (37.8)
Eksitus olan çocuk	Min-Mak (Medyan)	0-5 (0)
	Ort±Ss	0.8±1.2
	Var	18 (48.6)
	Yok	19 (51.4)
Alloimmunizasyon nedenli bebek kaybı	Min-Mak (Medyan)	0-7 (2)
	Ort±Ss	2±2
	Var	32 (86.5)
	Yok	5 (13.5)
1. gebelikte Anti-D profilaksisi n (%)	Var	11 (29.7)
	Yok	26 (70.3)
Sonraki gebeliklerde Anti- D profilaksisi n (%)	Var	13 (35.1)
	Yok	24 (64.9)

4.3. ALLOİMMUNİZASYONA İLİŞKİN ANTENATAL TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Hasta grubu annelerinde en fazla görülen kan grubu %45.9 (n=17) gibi yüksek bir oranla A Rh(D)-negatif olmuştur. İlk İUT öncesinde yapılan fetal kan grubu analizinde ise en fazla saptanan kan grubu 0 Rh(D)-pozitif kan grubu olmuştur. Annelerin %89.1'i (n=33) Rh(D)'ye karşı, %10.8'i (n=4) ise Rh(D) dışı antijenlere karşı antikor oluşturmuştur. Rh(D) harici antikorlarla alloimmunize olan vakaların üçünde anti-K, birinde ise anti-M antikorları saptanmıştır. Vakaların %8.1'ine (n=3) AB0 uyumsuzluğu eşlik etmiştir. Annelerin indirekt coombs titrelerinde yüksek oranda pozitiflik dikkati çekmiştir. En fazla saptanan titre % 48.6 (n=18) oranıyla 1/1024 olmuştur. Tablo 6'da alloimmunizasyona ilişkin antenatal tanımlayıcı özellikler gösterilmiştir.

Tablo 6: Alloimmunizasyona ilişkin antenatal tanımlayıcı özellikler (n=37)

		<i>n (%)</i>
Anne kan grubu	0 Rh(D)-negatif	11 (29.7)
	0 Rh(D)-pozitif	1 (2.7)
	A Rh(D)-negatif	17 (45.9)
	A Rh(D)-pozitif	2 (5.4)
	B Rh(D)-negatif	4 (10.8)
	B Rh(D)-pozitif	1 (2.7)
	AB Rh(D)-negatif	1 (2.7)
Fetus kan grubu	0 Rh(D)-pozitif	17 (45.9)
	A Rh(D)-pozitif	14 (37.8)
	B Rh(D)-pozitif	4 (10.8)
	AB Rh(D)-pozitif	2 (5.4)
İndirekt Coombs Titresi	1/16	1 (2.7)
	1/32	3 (8.1)
	1/128	2 (5.4)
	1/256	6 (16.2)
	1/512	7 (18.9)
	1/1024	18 (48.6)
Eşlik eden AB0 uyumsuzluğu	Var	3 (8.1)
	Yok	34 (91.9)
Anti-Rh(D)		33 (89.1)
Anti-K		3 (8.1)
Anti-M		1 (2.7)

4.4. İUT İŞLEMLERİNE AİT TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Alloimmunizasyon nedeniyle İUT tedavisi alan annelerin 1. İUT işlemindeki ortalama gestasyon haftası 26.6 ± 4.3 saptanmıştır. İlk İUT en erken 18. GH'de, en geç 33. GH'de yapılmıştır. İlk İUT'deki pre MCA-PSV ortalaması 60.4 ± 11.1 cm/sn olmuştur. İlk İUT'deki pre MoM değeri %36.1 (n=13) oranıyla, en çok 1.5-1.7 olarak saptanmıştır. 1.İUT işlemi öncesi ortalama Hgb değeri 5.4 ± 3.1 g/dL, 1. İUT'de verilen ortalama eritrosit hacmi ise 55.2 ± 22.8 cc bulunmuştur. Vakaların tamamında (n=37) işlem umbilikal ven aracılığıyla yapılmıştır. Fetus başına düşen İUT işlem sayısı 1-6 (medyan 4) arasında değişmekle beraber, ortalaması 3.4 ± 1.5 olarak saptanmıştır. Son İUT GH ortalaması 33.2 ± 1.3 , son İUT ile doğum arasında geçen süre ortalama süre 18.0 ± 11.6 gün olarak bulunmuştur. Vakaların %27.8'inde (n=10) İUT işlemleri öncesinde hidrops bulgusu saptanmış olup, bu vakaların %90'nı (n=9) İUT tedavisi ile düzelmiştir. Fetus başına komplikasyon %10.8 (n=4) oranında, işlem başına komplikasyon görülme oranı %3.2 (n=4/125) saptanmıştır. Komplikasyonların üçü direk prematüre doğum eylemine neden olurken, biri persistan fetal bradikardi nedeniyle prematüre doğum eylemi ile sonuçlanmıştır. Tablo 7'de İUT işlemlerine ait tanımlayıcı özellikler gösterilmiştir.

Tablo 7: İUT işlemlerine ait tanımlayıcı özellikler

İUT GH <i>n=37</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	18.7-33.9 (26.6) 26.6±4.3
İUT Pre MCA-PSV (cm/sn) <i>n=36</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	41.0-90.0 (59.0) 60.4±11.1
İUT Pre Hgb (g/dL) <i>n=37</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	1.60-12.00 (4.40) 5.4±3.1
İUT’de verilen eritrosit hacmi (cc) <i>n=37</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	23.00-115.00 (50.00) 55.2±22.8
Son İUT GH <i>n=37</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	30.00-35.1 (33.6) 33.2±1.3
İUT sayısı <i>n=37</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	1-6 (4) 3.4±1.5
Son İUT ile doğum arasında geçen süre (gün) <i>n=37</i>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	0-42 (19) 18.0±11.6
İUT yapılan yer <i>n (%)</i> <i>n=37</i>	Umbilikal ven	37 (100.0)
İUT Pre MoM <i>n (%)</i> <i>n=36</i>	1-1.3	1 (2.8)
	1.3-1.5	2 (5.6)
	1.5-1.7	13 (36.1)
	1.7-2	11 (30.6)
	>2	9 (25.0)
İUT sayısı <i>n (%)</i> <i>n=37</i>	1	6 (16.2)
	2	6 (16.2)
	3	6 (16.2)
	4	8 (21.6)
	5	9 (24.3)
	6	2 (5.4)
İşlem öncesi hidrops <i>n (%)</i> <i>n=36</i>	Var	10 (27.8)
	Yok	26 (72.2)
İUT’lerle hidrops bulgularında düzelme <i>n (%)</i> <i>n=10</i>	Var	9 (90.0)
	Yok	1 (10)
Komplikasyon <i>n (%)</i> <i>n=37</i>	Var	4 (10.8)
	Yok	33 (89.2)
Komplikasyon tipi <i>n (%)</i> <i>n=4</i>	Prematüre doğum eylemi	4 (10.8)

4.5. POSTNATAL TAKİPLERE AİT TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Hasta grubumuzdaki vakaların ortalama 1. ve 5. Dakika APGAR skorlaması sırasıyla 7.5 ± 1.9 ve 8.8 ± 1.2 olarak saptanmıştır. Hastaların kordon kan gazındaki pH değerleri 7.03-7.49 (medyan 7.30) aralığında olup, ortalaması 7.30 ± 0.08 bulunmuştur ve sadece bir vakada perinatal asfiksi bulguları saptanmıştır. Hastaların %97.2'sinde (n=36) hidrops bulgusu saptanmamıştır. Hastalarda doğumu takiben en fazla görülen kan grubu, %51.4 (n=19) oranıyla, İUT tedavisi ile verilen 0 Rh(D)-negatif kan grubu olmuştur. Hastaların %8.1'inde ise (n=3) kan grubu belirlenememiştir. Hastaların doğum sonrası bakılan kan grupları, İUT tedavisi öncesinde bakılan fetal kan gruplarıyla karşılaştırıldığında, %37.8'inde (n=14) kan grubunun değiştiği gözlenmiştir. Vakaların %64.9'unda (n=24) da direkt Coombs negatif saptanmıştır. Pozitif saptanan 13 vakada ise daha çok 2'nin üzerindeki, güçlü pozitiflik dikkati çekmiştir. Tablo 8'de postnatal takiplere ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir.

Tablo 8: Postnatal takiplere ait tanımlayıcı istatistikler

1.Dakika APGAR <i>n=36</i>	Min-Mak (Medyan)	2.00-9.00 (8.00)
	Ort±Ss	7.5±1.9
5. Dakika APGAR <i>n=36</i>	Min-Mak (Medyan)	5.00-10.00 (9.00)
	Ort±Ss	8.8±1.2
Kordon kan gazı pH <i>n=35</i>	Min-Mak (Medyan)	7.03-7.49 (7.30)
	Ort±Ss	7.30±0.08
Kan grubu <i>n</i> (%) <i>n=37</i>	0 Rh (D)-negatif	19 (51.4)
	0 Rh(D)-pozitif	7 (18.9)
	A Rh(D)-negatif	1 (2.7)
	A Rh(D)-pozitif	4 (10.8)
	B Rh(D)-pozitif	2 (5.4)
	AB Rh(D)-pozitif	1 (2.7)
	Belirlenemeyen	3 (8.1)
Direkt Coombs pozitifliği <i>n</i> (%) <i>n=37</i>	Var	13 (35.1)
	Yok	24 (64.9)
Direkt Coombs pozitiflik derecesi <i>n</i> (%) <i>n=13</i>	1	4 (30.7)
	2	1 (7.6)
	3	4 (30.7)
	4	4 (30.7)
Transfüzyonlarla kan grubu değişimi <i>n</i> (%) <i>n=37</i>	Var	14 (37.8)
	Yok	23 (62.2)
Hidrops bulgusu <i>n</i> (%) <i>n=37</i>	Var	1 (2.8)
	Yok	36 (97.2)

4.6. KORDON KANI VERİLERİ VE TEDAVİ GEREKSİNİMLERİ

Hasta grubunun kordon Hgb ve Hct ortalamaları sırasıyla 11.9 ± 3.0 ve 35.6 ± 9.0 bulunmuştur. Ortalama kordon bilirubin değeri ise 5.1 ± 2.0 saptanmıştır. Vakaların İVİG tedavisi ihtiyacı ortalaması 2.0 ± 0.8 doz olup, hastaların daha çok, %57.1 (n=20) oranıyla 2 doz İVİG ihtiyacı olmuştur. Vakaların ortalama fototerapi ihtiyacı ise 65.2 ± 57.7 saat saptanmıştır. Fototerapiye başlanan ortalama bilirubin değeri 5.9 ± 1.6 mg/dL, fototerapiye başlanan ortalama PN saat ise 2.4 ± 2.5 saptanmıştır. Hastaların %71.4'ünde (n=25) kan değişimi tedavisine gerek duyulmamıştır. Kan değişimi sayısı ortalaması ise 0.5 ± 1.0 bulunmuştur ve en çok, %17.1 (n=6) oranıyla işlemin tekrarlanmadan, 1 defa yapıldığı gözlenmiştir. Tablo 9'da kordon kanı verileri ve tedavi gereksinimleri gösterilmiştir.

Tablo 9: Kordon kanı verileri ve tedavi gereksinimleri

Kordon veya doğum Hgb (g/dL) <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	6.10-20.60 (11.86) 11.9±3.0
Kordon veya doğum Hct (%) <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	17.00-61.90 (35.70) 35.6±9.0
Kordon veya doğum retikülositi (10⁶/mm³) <i>n</i> =33	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	0.01-18.00 (1.00) 2.7±3.9
Kordon veya doğum albümini (g/dL) <i>n</i> =34	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	2.00-4.10 (3.30) 3.3±0.5
Kordon veya doğum bilirubini (mg/dL) <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	1.89-11.50 (4.86) 5.1±2.05
İViG ihtiyacı sayısı <i>n</i> (%) <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	1.00-4.00 (2.00) 2.0±0.8
	1	8 (22.9)
	2	20 (57.1)
	3	5 (14.3)
	4	2 (5.7)
Fototerapi süresi (saat) <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	0-308 (48) 65.2±57.7
Fototerapiye başlanan bilirubin değeri (mg/dL) <i>n</i> =32	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	3.20-11.50 (5.65) 5.9±1.6
Fototerapiye başlanan PN saat <i>n</i> = 32	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	1.00-10.00 (1.00) 2.4±2.5
Maksimum bilirubin değeri (mg/dL) <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	3.86-20.35 (12.38) 12.7±3.9
Maksimum bilirubin PN saati <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	2.50-192.00 (59.00) 60.7±32.4
Kan değişimi sayısı <i>n</i> (%) <i>n</i> =35	Min-Mak (Medyan) <i>Ort±Ss</i>	0.00-4.00 (0.00) 0.51±1.01
	Değişim yok	25 (71.4)
	1 kez	6 (17.1)
	2 kez	1 (2.9)
	3 kez	2 (5.7)
	4 kez	1 (2.9)

4.7. FOTOTERAPİ SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Fototerapi süresine etki edebileceğini düşündüğümüz faktörler enter model lojistik regresyon analizi ile, fototerapi süresinin 72 saat ve üzeri ve 72 saatin altında olması şeklinde değerlendirilmiştir. Fototerapi süresinin 72 saat ve üzeri olmasına en önemli etki kordon veya doğum bilirubin düzeyi ile olmuştur (OR: 3.2; %95 Cl, 1.1-9.5, $p=0.033$, $p<0.05$). Kordon veya doğum bilirubin düzeyinin 1 birim artması, fototerapi süresinin 72 saat ve üzerinde olması olasılığını 3.2 kat arttırmaktadır. Modelin genel açıklayıcılık kat sayısının 77.4, duyarlılığının %81.3, özgüllüğünün %51.6 olduğu gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Fototerapi süresine etki eden faktörler

	B	p	ODDS	95% Güven aralığı	
				Alt	Üst
İUT GH	-0.173	0.664	0.841	0.385	1.836
İUT sayısı	-1.346	0.237	0.260	0.028	2.418
Kordon veya doğum bilirubini (mg/dL)	1.173	*0.033	3.231	1.102	9.468
Kordon veya doğum Hgb (g/dL)	-0.207	0.452	0.813	0.474	1.395
İVİG ihtiyacı sayısı	4.017	0.062	55.546	0.818	3772.720

Genel açıklayıcılık katsayısı: 77.4 , Duyarlılık: 81.3, Özgüllük: 51.6

* $p<0,05$

4.8. EK TANI VE TEDAVİ VERİLERİ

Fizik muayenede hepatomegali hastaların %28.6'sında (n=10), splenomegali ise %22.9'unda (n=8) saptanmıştır. Vakaların %17.1'inde (n=6) RDS, %11.4'ünde (n=4) ise TTN gelişmiştir. Pnömotoraks ise sadece bir vakada görülmüştür. Hastaların %22.8'inin (n=8) mekanik ventilasyon, %17.1'nin (n=6) ise surfaktan ihtiyacı olmuştur. Hastaların ortalama invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ise sırasıyla 171.8±217.8 ve 43.9±52,5 saat saptanmıştır. Hastaların %25.7'sinde (n=9) klinik veya laboratuvar ile kanıtlanmış sepsis, %25.7'sinde (n=9) ise sepsis şüphesi saptanmıştır.

Antibiyotik tedavisi verilen 18 (%51.4) vakanın ortalama tedavi süresi 9.5 ± 9.9 gün olarak bulunmuştur. Hastaların %13.9'unda ($n=5$) ise kolestaz geliştiği gözlenmiştir. Hastaların ortalama hastanede kalış süreleri ise 11.9 ± 10.3 gün saptanmıştır. Taburculuk sonrası geç anemi nedeniyle transfüzyon ihtiyacı vakaların %59.5'inde ($n=22$) gözlenmiştir. Tablo 11'de hasta grubuna ait ek tanı ve tedavi verileri gösterilmiştir.

Tablo 11: Ek tanı ve tedavi verileri

	Var <i>n</i> (%)	Yok <i>n</i> (%)
Hepatomegali <i>n=35</i>	10 (28.6)	25 (71.4)
Splenomegali <i>n=35</i>	8 (22.9)	27 (77.1)
RDS <i>n=35</i>	6 (17.1)	29 (82.9)
TTN <i>n=35</i>	4 (11.4)	31 (88.6)
Pnömotoraks <i>n=35</i>	1 (2.9)	34 (97.1)
Surfaktan ihtiyacı <i>n=35</i>	6 (17.1)	29 (82.9)
Klinik veya laboratuvar sepsisi <i>n=35</i>	9 (25.7)	26 (74.3)
Sepsis şüphesi <i>n=35</i>	9 (25.7)	26 (74.3)
Antibiyotik ihtiyacı <i>n=35</i>	18 (51.4)	17 (48.6)
Kolestaz <i>n=36</i>	5 (13.9)	31 (86.1)
Geç anemi nedeniyle tranfüzyon ihtiyacı <i>n=37</i>	22 (59.5)	15 (40.5)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı <i>n=35</i>	6 (17.1)	29 (82.9)
Non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı <i>n=35</i>	8 (22.8)	27 (77.1)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	<i>Ort±Ss</i>
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı (saat) <i>n=6</i>	1-526.00 (60)	171.8±217.8
Non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı (saat) <i>n=8</i>	12-170.00 (28,5)	43.9±52,5
Antibiyotik verilen gün sayısı <i>n=18</i>	2-37.00 (5,5)	9.5±9.9
Hastanede kalış süresi (gün) <i>n=36</i>	2.00-45.00 (6.00)	11.9±10.3

4.9. İUT SAYISI İLE ‘ASQ’ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İUT sayısı 3 ve altında olan hastaların ‘ASQ’ ve ‘ASQ:SE’ sonuçları, İUT sayısı 3’ ün üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12 ve 13).

Tablo 12: İUT sayısı ile ‘ASQ’ sonuçlarının karşılaştırılması ($n=37$)

İUT	‘ASQ’			<i>p</i>
	Normal ($n=25$) <i>n</i> (%)	İzlenmeli ($n=5$) <i>n</i> (%)	Riskli ($n=7$) <i>n</i> (%)	
≤ 3 ($n=18$)	11 (61.1)	4 (22.2)	3 (16.7)	0.320 ^a
>3 ($n=19$)	14 (73.7)	1 (5.3)	4 (21.1)	

^a Pearson Chi-Square Test

Tablo 13: İUT sayısı ile ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması ($n=37$)

İUT	‘ASQ:SE’		<i>p</i>
	Normal ($n=35$) <i>n</i> (%)	Riskli ($n=2$) <i>n</i> (%)	
≤ 3 ($n=18$)	18 (100.1)	0	0.486 ^a
>3 ($n=19$)	17 (89.5)	2 (10.5)	

^a Pearson Chi-Square Test

4.10. İUT SAYISI İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubundaki vakaların İUT sayısı ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçları spearman korrelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aralarında pozitif veya negatif anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Tablo 14’te İUT sayısı ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 14: İUT sayısı ile 'ASQ' alt parametreleri ve 'ASQ:SE' sonuçlarının karşılaştırılması (n=37)

		İUT sayısı
İletişim	r	-0.167
	p	0.322 ^C
Kaba motor	r	0.159
	p	0.346 ^C
İnce motor	r	0.030
	p	0.861 ^C
Problem çözme	r	-0.103
	p	0.545 ^C
Kişisel-sosyal	r	0.014
	p	0.933 ^C
'ASQ:SE'	r	0.190
	p	0.261 ^C

^C Spearman Correlation Analysis

4.11. İLK İUT GESTASYON HAFTASI İLE 'ASQ' ALT PARAMETRELERİ VE 'ASQ:SE' SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalarımızın ilk İUT GH'leri ile 'ASQ' alt parametre ve 'ASQ:SE' sonuçları spearman korrelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aralarında pozitif veya negatif anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 15).

Tablo 15: İlk İUT GH'si ile 'ASQ' alt parametreleri ve 'ASQ:SE' sonuçlarının karşılaştırılması (n=37)

		İUT GH
İletişim	r	0.257
	p	0.124 ^C
Kaba motor	r	-0.006
	p	0.971 ^C
İnce motor	r	0.076
	p	0.653 ^C
Problem çözme	r	0.170
	p	0.313 ^C
Kişisel-sosyal	r	0.019
	p	0.910 ^C
'ASQ:SE'	r	-0.276
	p	0.098 ^C

^C Spearman Correlation Analysis

4.12. İUT İŞLEMLERİ ÖNCESİNDEKİ HİDROPS BULGUSU İLE 'ASQ' SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İUT işlemleri öncesindeki hidrops bulgusu ile 'ASQ' sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 16).

Tablo 16: İUT işlemleri öncesindeki hidrops bulgusu ile 'ASQ' sonuçlarının karşılaştırılması (n=36)

İUT öncesi hidrops	'ASQ'			p
	Normal (n=24) n (%)	İzlenmeli (n=5) n (%)	Riskli (n=7) n (%)	
Var (n=26)	6 (60.0)	2 (20.0)	2 (20.07)	0.792 ^a
Yok (n=10)	18 (69.2)	3 (11.5)	5 (19.2)	

^a Pearson Chi-Square Test

4.13. İUT İŞLEMLERİ ÖNCESİNDEKİ HİDROPS BULGUSU İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların İUT işlemleri öncesindeki hidrops bulgusu ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17: İUT işlemleri öncesindeki hidrops bulgusu ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması ($n=36$)

	İUT öncesi hidrops	<i>n</i>	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	<i>Ort±Ss</i>	<i>p</i>
İletişim	Var	10	0.0-70.0 (60.0)	49.5±25.8	0.586 ^b
	Yok	26	15.0-70.0 (60.0)	57.3±13.6	
Kaba motor	Var	10	25.0-60.0 (60.0)	51.5±12.5	0.422 ^b
	Yok	26	40.0-60.0 (60.0)	56.3±5.8	
İnce motor	Var	10	20.0-60.0 (55.0)	50.0±14.1	0.896 ^b
	Yok	26	20.0-60.0 (55.0)	50.2±12.7	
Problem çözme	Var	10	20.0-60.0 (60.0)	52.0±14.8	0.333 ^b
	Yok	26	30.0-60.0 (50.0)	51.2±9.5	
Kişisel-sosyal	Var	10	25.0-60.0 (50.0)	47.0±13.6	0.183 ^b
	Yok	26	20.0-60.0 (60.0)	52.3±11.9	
‘ASQ:SE’	Var	10	0.0-110 (10.0)	22.0±34.3	0.679 ^b
	Yok	26	0.0-60 (7.5)	10.8±12.5	

^b Mann Whitney U Test

4.14. KORDON VEYA DOĞUM HEMATOKRİT VE BİLURUBİN VERİLERİNİN 'ASQ' SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Kordon veya doğum Hct verileri 'ASQ' sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.136$, $p>0.05$). Kordon veya doğum bilirubin verileri 'ASQ' test sonuçları ile karşılaştırıldığında yine anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.817$, $p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Kordon veya doğum Hct ve bilirubin verileri ile 'ASQ' sonuçlarının karşılaştırılması ($n=35$)

		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>p</i>
Kordon veya doğum hematokriti (%)	İzlenmeli	18.8-37.8 (29)	28.9±7.2	0.136 ^d
	Normal	24.5-61.9 (37.2)	37.7±8.7	
	Riskli	17-45.9 (34.3)	33.7±9.1	
Kordon veya doğum bilirubini (mg/dL)	İzlenmeli	2.88-6.64 (4.54)	4.5±1.6	0.817 ^d
	Normal	1.89-11.5 (4.86)	5.2±2.2	
	Riskli	3.38-6.2 (5.17)	5.2±2.0	

^d Kruskal Wallis test

4.15. FOTOTERAPİ SÜRESİ İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Fototerapi süresi ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçları karşılaştırıldığında fototerapi süresi ile ince motor, problem çözme, kişisel-sosyal becerilerinin ters yönde istatistiksel açıdan anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Fototerapi süresi arttıkça ince motor, problem çözme ve kişisel-sosyal gelişim beceri puanları azalmıştır. (Tablo 19).

Tablo 19: Fototerapi süresi ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması ($n=35$)

Fototerapi süresi (saat)		
İletişim	r	-0.173
	p	0.321 ^c
Kaba motor	r	-0.037
	p	0.831 ^c
İnce motor	r	-0.350
	p	*0.039 ^c
Problem çözme	r	-0.410
	p	*0.015 ^c
Kişisel-sosyal	r	-0.337
	p	*0.048 ^c
‘ASQ:SE’	r	0.150
	p	0.390 ^c

^c Spearman Correlation Analysis * $p<0.05$

4.16. HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hastanede kalış süresi ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçları karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi arttıkça kaba motor, ince motor ve kişisel-sosyal beceri puanlarının azaldığı saptanmıştır. Hastanede kalış süresi ile kaba motor, ince motor ve kişisel-sosyal beceri puanları arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20).

Tablo 20: Hastanede kalış süresi ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması ($n=36$)

Hastanede kalış süresi (gün)		
İletişim	<i>r</i>	-0.158
	<i>p</i>	0.358 ^c
Kaba motor	<i>r</i>	-0.429
	<i>p</i>	*0.009 ^c
İnce motor	<i>r</i>	-0.430
	<i>p</i>	*0.009 ^c
Problem çözme	<i>r</i>	-0.242
	<i>p</i>	0.154 ^c
Kişisel-sosyal	<i>r</i>	-0.571
	<i>p</i>	*<0.001 ^c
‘ASQ:SE’	<i>r</i>	0.143
	<i>p</i>	0.405 ^c

^c Spearman Correlation Analysis

* $p < 0,05$

4.17. KAN DEĞİŞİMİ SAYISI İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Kan değişimi sayısı ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Kan değişimi sayısı ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması ($n=35$)

Kan değişimi sayısı		
İletişim	r	0.149
	p	0.393 ^c
Kaba motor	r	0.113
	p	0.517 ^c
İnce motor	r	0.045
	p	0.799 ^c
Problem çözme	r	0.201
	p	0.247 ^c
Kişisel-sosyal	r	0.104
	p	0.551 ^c
‘ASQ:SE’	r	0.046
	p	0.794 ^c

^c Spearman Correlation Analysis

4.18. İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACI İLE ‘ASQ’ ALT PARAMETRELERİ VE ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ‘ASQ’ alt parametreleri karşılaştırıldığında, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının kaba motor ve kişisel-sosyal beceri puanlarını olumsuz etkilediği istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olacak şekilde saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22: İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ‘ASQ’ alt parametreleri ve ‘ASQ:SE’ sonuçlarının karşılaştırılması (n=35)

	İnv. Mek. Vent.	n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	p
İletişim	Var	6	0.0-70.0 (50.0)	39.2±29.4	0.126 ^b
	Yok	29	15.0-70.0 (60.0)	57.6±12.8	
Kaba motor	Var	6	40.0-60.0 (47.5)	49.2±9.2	*0.045 ^b
	Yok	29	25.0-60.0 (60.0)	56.0±7.8	
İnce motor	Var	6	20.0-60.0 (42.5)	40.8±19.6	0.260 ^b
	Yok	29	20.0-60.0 (55.0)	51.9±10.7	
Problem çözme	Var	6	20.0-60.0 (50.0)	45.0±17.6	0.381 ^b
	Yok	29	30.0-60.0 (60.0)	52.9±9.1	
Kişisel-sosyal	Var	6	25.0-60.0 (30.0)	35.8±12.8	*0.009 ^b
	Yok	29	20.0-60.0 (60.0)	53.6±10.2	
‘ASQ:SE’	Var	6	0.0-110.0 (15.0)	29.2±40.2	0.051 ^b
	Yok	29	0.0-60.0 (5.0)	9.8±13.9	

^b Mann Whitney U Test

*p<0,05

4.19. GRUPLARDA ANNELERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubu annelerinin eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu annelerinin hasta grubu annelerine göre daha yüksek eğitim seviyesine sahip olduğu istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olacak şekilde saptanmıştır ($p=0.001$, $p<0.005$). Fakat anneleri ‘ev hanımı’ ve ‘çalışan’ olması şeklinde karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.005$). Ayrıca her iki gruptaki annelerin ‘ASQ’ ve ‘ASQ:SE’ gelişimsel tarama testini doldurma yaşları karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.005$) (Tablo 23, 24 ve 25).

Tablo 23: Gruplarda anne eğitim seviyelerinin karşılaştırılması

	Anne eğitim düzeyi						<i>p</i>
	Yok	Okur-yazar	İlkokul	Orta okul	Lise	Üniversite	
Hasta (n=37)	5 (13.5)	3 (8.1)	18 (48.6)	2 (5.4)	4 (10.8)	5 (13.5)	*0.001^e
Kontrol (n=36)	0	0	11 (30.6)	4 (11.1)	14 (38.9)	7 (19.4)	

^e Mantel-Haenszel Test

* $p<0,05$

Tablo 24: Gruplarda annelerin çalışma oranlarının karşılaştırılması

	Ev hanımı (n=55)	Çalışan (n=18)	<i>p</i>
Hasta (n=37)	31 (83,8)	6 (16,2)	0.090^a
Kontrol (n=36)	24 (66,7)	12 (33,3)	

^a Pearson Chi-Square

Tablo 25: Gruplarda annelerin 'ASQ' doldurma yaşlarının karşılaştırması

		<i>Grup</i>		<i>P</i>
		Hasta (n=37)	Kontrol (n=36)	
Anne test	Min-Mak (Medyan)	28-44 (34)	26-45 (35)	0.812 ^b
yaşı (yıl)	Ort±Ss	35.0±4.1	35.3±5.4	

^b Mann Whitney U Test

4.20. GRUPLARDA TEST UYGULAMA ŞEKİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubunda 'ASQ' ve 'ASQ:SE' uygulama şekilleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$, $p<0.05$). 'ASQ' ve 'ASQ:SE' hasta grubuna %67.6 ($n=25$) oranında telefon ile, %32.4 ($n=12$) oranında yüz yüze, kontrol grubuna ise %97.2 ($n=35$) oranında telefon ile uygulanmıştır. Kontrol grubundaki sadece bir hastaya yüz yüze test uygulanmıştır. Bu fark hasta grubundaki ailelerin çocuklarının gelişimleri konusunda daha kaygılı olmaları ve hastane çalışanlarına daha fazla güven duymaları nedeniyle, hastaneye gelmek istemelerine bağlanmıştır. Tablo 26'da gruplarda test uygulama şekillerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 26: Gruplarda test uygulama şekillerinin karşılaştırılması

	Test uygulama şekli		p
	Yüz yüze (n=13)	Telefon (n=60)	
Hasta (n=37)	12 (32.4)	25 (67.6)	* 0.001 ^a
Kontrol (n=36)	1 (2.8)	35 (97.2)	

^a Pearson Chi-Square Test

* $p<0,05$

4.21. GRUPLARDA 'ASQ' SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubu ve kontrol grubu 'ASQ' sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.046$, $p<0.05$). Hasta grubunun %18.9'u ($n=7$) riskli sonucu alırken, kontrol grubunun yalnızca %2.8'i ($n=1$) riskli sonucu almıştır. Bunun yanında kontrol grubu vakalarında izlenmelidir sonucu %27.8 ($n=10$) oranında görülürken, hasta grubunda % 13.5 ($n=10$) oranında görülmüştür. Tablo 27'de gruplarda 'ASQ' sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 27: Gruplarda 'ASQ' sonuçlarının karşılaştırılması.

	'ASQ' Sonuç			<i>p</i>
	Normal ($n=50$)	İzlenmeli ($n=15$)	Riskli ($n=9$)	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hasta ($n=37$)	25 (67.6)	5 (13.5)	7 (18.9)	*0.046^a
Kontrol ($n=36$)	25 (69.4)	10 (27.8)	1 (2.8)	

^aPearson Chi-Square Test

* $p<0,05$

4.22. GRUPLARDA 'ASQ' ALT PARAMETRELERİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubu iletişim, kaba motor, ince motor, problem çözme ve kişisel-sosyal becerileri 'normal' ve 'anormal' sonuçlananlar şeklinde, gruplar arasında karşılaştırıldığında, ince motor becerisinin kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir ($p=0.027$, $p<0.005$) (Tablo 30). Diğer becerilerin sonuçları gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yaratmamıştır (Tablo 28, 29, 30, 31 ve 32).

Tablo 28: Gruplarda iletişim becerisi sonuçlarının karşılaştırılması

	<i>İletişim</i>		<i>p</i>
	Normal (n=63)	Anormal (n=10)	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hasta (n=37)	32 (86.5)	5 (13.5)	0.963 ^a
Kontrol (n=36)	31 (86.1)	5 (13.9)	

^aPearson Ki-kare**Tablo 29:** Gruplarda kaba motor beceri sonuçlarının karşılaştırılması

	Kaba motor		<i>p</i>
	Normal (n=68)	Anormal (n=5)	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hasta (n=37)	34 (91.9)	3 (8.1)	0.666 ^a
Kontrol (n=36)	34 (94.4)	2 (5.6)	

^aPearson Ki-kare**Tablo 30:** Gruplarda ince motor beceri sonuçlarının karşılaştırılması

	İnce motor		<i>p</i>
	Normal (n=65)	Anormal (n=8)	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hasta (n=37)	30 (81.1)	7 (18.8)	*0.027 ^a
Kontrol (n=36)	35 (97.2)	1 (2.8)	

^aPearson Ki-kare* $p < 0,05$

Tablo 31: Gruplarda problem çözme becerisi sonuçlarının karşılaştırılması

	Problem çözme		<i>p</i>
	Normal (n=63)	Anormal (n=10)	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hasta (n=37)	31 (83.2)	6 (16.2)	0.526 ^a
Kontrol (n=36)	32 (88.9)	4 (11.1)	

^aPearson Ki-kare**Tablo 32:** Gruplarda kişisel-sosyal gelişim becerisi sonuçlarının karşılaştırılması

	Kişisel-Sosyal		<i>p</i>
	Normal (n=62)	Anormal (n=11)	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hasta (n=37)	29 (78.4)	8 (21.6)	0.113 ^a
Kontrol (n=36)	33 (91.7)	3 (8.3)	

^aPearson Ki-kare

4.23. GRUPLARDA ‘ASQ:SE’ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubu ‘ASQ:SE’ sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1.000$, $p>0.05$) (Tablo 33).

Tablo 33: Gruplarda 'ASQ:SE' sonuçlarının karşılaştırılması

	'ASQ:SE' sonuç		<i>p</i>
	Normal (<i>n</i> =70) <i>n</i> (%)	Riskli (<i>n</i> =3) <i>n</i> (%)	
Hasta (<i>n</i>=37)	35 (94.6)	2 (5.4)	1.000 ^f
Kontrol (<i>n</i>=36)	35 (97.2)	1 (2.8)	

^fFisher's Exact Test

4.24. GRUPLARDA DOĞUM GESTASYON HAFTASINA GÖRE 'ASQ' SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol gruplarının 'ASQ' sonuçları doğum gestasyon haftaları ile karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 34).

Tablo 34: Gruplarda doğum gestasyon haftasına göre 'ASQ' sonuçlarının karşılaştırılması

Grup	GH	'ASQ' sonuç			<i>p</i>
		Normal <i>n</i> (%)	İzlenmeli <i>n</i> (%)	Riskli <i>n</i> (%)	
Hasta	<34 hafta (<i>n</i> =4)	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0.477 ^a
	34-36 hafta (<i>n</i> =23)	16 (69.6)	3 (13.0)	4 (17.4)	
	≥ 37 hafta (<i>n</i> =9)	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	
Kontrol	<34 hafta (<i>n</i> =4)	3 (75.0)	1(25)	0	0.948 ^a
	34-36 hafta (<i>n</i> =23)	16 (69.6)	6 (21)	1 (4.3)	
	≥ 37 hafta (<i>n</i> =9)	6 (66.7)	3 (33.3)	0	

^aPearson Chi-Square

4.25. GRUPLARDA AİLENİN KAYGI VARLIĞI İLE 'ASQ' SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Ailelerin çocuklarının gelişimi ile ilgili herhangi bir konuda kaygı varlığı ile 'ASQ' sonuçları karşılaştırıldığında, hasta grubu ailelerinin kaygı varlığı ile sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.008$, $p<0.05$). Kontrol grubu ailelerindeki kaygı varlığı ile 'ASQ' sonuçları karşılaştırıldığında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.154$, $p>0.05$). Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile 'ASQ' sonuçları Tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile 'ASQ' sonuçlarının karşılaştırılması

Grup	Kaygı	'ASQ' sonuç			p
		Normal n (%)	İzlenmeli n (%)	Riskli n (%)	
Hasta	Var (n=13)	6 (46.2)	1 (7.7)	6 (46.2)	*0.008^a
	Yok (n=24)	19 (79.2)	4 (16.7)	1 (4.2)	
Kontrol	Var (n=15)	8 (53.3)	6 (40)	1 (6.7)	0.154 ^a
	Yok (n=21)	17 (81.0)	4 (19.0)	0	

^a Pearson Chi-Square

* $p<0,05$

4.26. GRUPLARDA AİLENİN KAYGI VARLIĞI İLE İNCE MOTOR BECERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplarda ailenin varlığı ile ince motor becerileri karşılaştırıldığında, hasta grubu ailelerinin kaygı varlığı ile çocuklarının ince motor becerileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ($p=0.008$, $p<0.005$). Kontrol grubu ailelerinin kaygı varlığı ile çocuklarının ince motor becerileri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p= 0.417$, $p>0.05$) (Tablo 36).

Tablo 36: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile ince motor becerilerinin karşılaştırılması

Grup	Kaygı	İnce motor		p
		Normal n (%)	Anormal n (%)	
Hasta	Var (n=13)	7 (53.8)	6 (46.2)	*0.004^f
	Yok (n=24)	23 (95.8)	1 (4.2)	
Kontrol	Var (n=15)	14 (93.3)	1 (6.7)	0.417 ^f
	Yok (n=21)	21 (100)	0	

^fFisher' s Exact Test

*p<0,05

4.27. GRUPLARDA AİLENİN KAYGI VARLIĞI İLE PROBLEM ÇÖZME BECERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile problem çözme becerileri karşılaştırıldığında, hasta grubu ailelerinin kaygı varlığı ile çocuklarının ince motor becerileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (p=0.014, p<0.05). Kontrol grubunda ise ailenin kaygı varlığı ile çocuklarının problem çözme becerileri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır (p= 0.287, p>0.05) (Tablo 36).

Tablo 37: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile problem çözme becerilerinin karşılaştırılması

Grup	Kaygı	Problem çözme		p
		Normal n (%)	Anormal n (%)	
Hasta	Var (n=13)	8 (61.5)	5 (38.5)	*0.014^f
	Yok (n=24)	23 (95.8)	1 (4.2)	
Kontrol	Var (n=15)	12 (80.0)	3 (20.0)	0.287 ^f
	Yok (n=21)	20 (95.2)	1 (4.8)	

^fFisher' s Exact Test

*p<0,05

4.28. GRUPLARDA AİLENİN KAYGI VARLIĞI İLE KİŞİSEL-SOSYAL GELİŞİM BECERİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile kişisel-sosyal gelişim becerisi karşılaştırıldığında, hasta grubu ailelerinin kaygı varlığı ile çocuklarının kişisel-sosyal becerileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ($p=0.001$, $p<0.005$). Kontrol grubu ailelerinde kaygı varlığı ile çocuklarının kişisel-sosyal gelişim becerisi arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p= 0.559$, $p>0.05$) (Tablo 38).

Tablo 38: Gruplarda ailenin kaygı varlığı ile kişisel-sosyal gelişim becerilerinin karşılaştırılması

Grup	Kaygı	Kişisel-Sosyal		p
		Normal n (%)	Anormal n (%)	
Hasta	Var (n=13)	6 (46.2)	7 (53.8)	*0.001^f
	Yok (n=24)	23 (95.8)	1 (4.2)	
Kontrol	Var (n=15)	13 (86.7)	2 (13.3)	0.559 ^f
	Yok (n=21)	20 (95.2)	1 (4.8)	

^fFisher's Exact Test

* $p<0,05$

4.29. ANNE EĞİTİM SEVİYESİ İLE 'ASQ' VE 'ASQ' ALT PARAMETRELERİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arasında anne eğitim seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olması nedeniyle, anne eğitim durumu ile 'ASQ' ve 'ASQ' alt parametreleri sonuçlarını karşılaştırdığımızda, anne eğitim seviyesi ile problem çözme becerisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde ilişki olduğu gösterilmiştir ($p=0.023$, $p<0.05$) (Tablo 39).

Tablo 39. Anne eğitim seviyesi ile 'ASQ' ve 'ASQ' alt parametreleri sonuçlarının karşılaştırılması

		<i>Anne Eğitim Seviyesi</i>			<i>p</i>
		İlköğretim ve altı <i>n</i> (%)	Lise <i>n</i> (%)	Üniversite <i>n</i> (%)	
'ASQ' Sonuç	Normal (<i>n</i>=50)	26 (60.5)	14 (77.8)	10 (83.3)	<i>0.182^f</i>
	İzlenmeli (<i>n</i>=15)	9 (20.9)	4 (22.2)	2 (16.7)	
	Riskli (<i>n</i>=8)	8 (18.6)	0	0	
İletişim	Normal (<i>n</i>=63)	36 (83.7)	17 (94.4)	10 (83.3)	<i>0.625^f</i>
	Anormal (<i>n</i>=10)	7 (16.3)	1 (5.6)	2 (16.7)	
Kaba Motor	Normal (<i>n</i>=68)	39 (90.7)	17 (94.4)	12 (100)	<i>0.820^f</i>
	Anormal (<i>n</i>=5)	4 (9.3)	1 (5.6)	0	
İnce Motor	Normal (<i>n</i>=65)	35 (81.4)	18 (100)	12 (100)	<i>0.055^f</i>
	Anormal (<i>n</i>=8)	8 (18.6)	0	0	
Problem çözme	Normal (<i>n</i>=63)	33 (76.7)	18 (100)	12 (100)	<i>*0.023^f</i>
	Anormal (<i>n</i>=10)	10 (23.3)	0	0	
Kişisel-Sosyal	Normal (<i>n</i>=62)	34 (79.1)	16 (88.9)	12 (100)	<i>0.218^f</i>
	Anormal (<i>n</i>=11)	9 (20.9)	2 (11.1)	0	

^f*Fisher's Exact Test***p*<0,05

5. TARTIŞMA

İUT tedavisi fetal anemi ile sonuçlanabilecek, başta alloimmunizasyon olmak üzere, tüm vakalarda, temel tedavi olma özelliği taşımaktadır. Günümüzün en başarılı fetal tedavi yöntemlerinden biri olarak gösterilen İUT ile perinatal sağ kalım oranları, merkezlerin tecrübesi ve vakaların şiddetine göre değişkenlik göstermekle beraber, %90 ve üzerine çıkarılmıştır (6, 66). Ocak 2010-Mart 2016 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı'nda, alloimmunizasyon nedeniyle toplam 68 fetusa İUT tedavisi yapılmıştır. Tedavisi tamamlanan; fakat doğumu hastanemizde gerçekleşmeyen ve ulaşamadığımız 4 fetus çalışmadan çıkarıldığında, kliniğimizde tedavi verilen fetuslarda, canlı doğum oranı %96.8 (n=62), perinatal sağ kalım oranı ise %90.6 (n= 58) bulunmuştur. İUT konusunda en tecrübeli merkezlerden biri olan Leiden Üniveritesi'nde, Lindenburg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1998-2008 yılları arasında FYHH tanısıyla İUT tedavisi verilen 451 fetusun perinatal sağ kalım oranı %91 (n=409) olarak bildirilmiştir (7). İsveç'te, Karolinska Üniversite'sinde, 1990-2010 yılları arasında İUT yapılan 83 fetusun sağ kalım oranı ise %91.8 olarak bildirilmiştir (105). Finlandiya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada da 2003-2012 yılları arasında, FYHH tanısıyla, İUT tedavisi verilen 104 fetusun, perinatal sağ kalım oranı %94.2 (n=98) olarak bildirilmiştir (106). Kliniğimizin perinatal sağ kalım oranlarının, literatürlerde deneyimli merkezlerin bildirmiş olduğu rakamlara yakın olması, hastanemizin İUT konusunda referans merkez olması ve tecrübeleri ile açıklanabilir.

Bu gelişmelerin yanında, perinatal mortalitenin azalmasıyla hastalık nedeniyle ortaya çıkabilecek sekellerin oranı da artmıştır. İUT tedavisinin perinatal ve neonatal sonuçları ile ilgili bir çok çalışma mevcut olmasına rağmen uzun dönemdeki nörolojik gelişimin değerlendirildiği çalışmaların sayısı oldukça azdır. İUT tedavisi alan hastaların nörolojik gelişiminin, çalışmamızda olduğu gibi sağlıklı olduğu bilinen, aynı gestasyon haftasında doğmuş ve aynı yaşlarda olan kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildiği bir çalışma ise literatürde henüz yoktur.

FYHH nedeniyle İUT yapılan hastaların nörolojik sonuçlarının değerlendirildiği, şimdiye kadar yapılmış en geniş çaplı çalışma Leiden Üniversitesi'nden Lindenburg ve arkadaşlarının yaptığı ve kendilerinin LOTUS olarak kısalttığı 'LOng-Term follow-up after intra-Uterine transfusionS', çalışmadır. Çalışmada 1998-2008 yılları arasında, alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılan 291 fetusun nörolojik gelişimi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı kontrol grubunun olmaması ve farklı yaşlardaki çocukların farklı testlerle değerlendirilmiş olmasıdır. Nörolojik gelişim geriliğini serebral felç, şiddetli gelişimsel gerilik (<-2 SD), bilateral körlük veya sağırılık bulgularından biri veya daha fazlasının olması olarak tanımlamışlardır. LOTUS'ta 2-17 (medyan 8.2) yaşları arasındaki hastalar Bayley-II gelişimsel tarama testi, Wechsler-III zeka ölçekleri ile uzman kişiler tarafından değerlendirilmiş ve vakaların %95'inden fazlasının nörolojik gelişimin normal olduğu bildirilmiştir. Nörolojik gelişim geriliği oranı %4.8 (n=14), şiddetli gelişimsel gerilik oranı ise %3.1(n=9) saptanmıştır. Hollanda genel popülasyonunda şiddetli gelişimsel gerilik oranı %2.3 olduğundan, bu oran yüksek değildir (7).

Çalışmamızda ise, Ocak 2010-Mart 2016 tarihleri arasında, İUT tedavisi verilen 37 hasta '*Ages and Stages Questionnaires*' (ASQ) ve '*Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional*' (ASQ:SE) gelişimsel tarama testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda bu tarihlerin seçilmesinin nedeni, nörolojik gelişimin temeli olan erken çocukluk döneminde, tüm hastalarımıza uygulayabileceğimiz 'ASQ' gelişimsel taramasının 3-72 ay arasındaki çocukları kapsıyor olmasıdır. 'ASQ' gelişimsel tarama testlerinin AAP'nin de önerdiği, standardizasyonu yapılmış, bir çok dile çevrilmiş, nörolojik gelişim geriliği saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan bir test olmasının yanı sıra testleri uygulama kolaylığı ve düşük maliyetli olması çalışmamızda tercih edilmiş olmasının nedenidir.

Çalışmamızda, hasta grubundaki 37 vakanın %81.1'inde (n=30) majör gelişimsel gerilik riski saptanmadı. Hastaların %18.9'u (n=7) 'riskli' sonucu alarak, majör gelişimsel gerilik açısından ileri tetkik ve tedavileri yapılmak üzere yönlendirildi. Hastaların %13.5'i (n=5) ise 'izlenmeli' sonucu alarak, minör gelişimsel gerilik açısından takibe alındı. İUT tedavisi alan hastalarla aynı gestasyon haftasında, benzer doğum kilosunda ve boyunda, hastanemizde doğan ve yakın yaşlarda olan çocuklardan oluşan kontrol grubunda ise vakaların %97.2'sinde (n=35) majör gelişimsel gerilik riski

saptanmadı. Sadece 1 (%2.8) vaka ‘riskli’ sonucu olarak ileri tetkik ve değerlendirme yapılmak üzere yönlendirildi. Kontrol grubu vakalarının %27.8’i (n=10) de ‘izlenmeli’ sonucu olarak, minör gelişimsel gerilik açısından takibe alındı. Hasta grubu ve kontrol grubu EGE testi sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı farklılık ($p=0.046$, $p<0.05$) oluşturması, perinatal ve neonatal süreçte yaşananların nörolojik gelişimi etkilediği sonucuna varırmıştır. Perinatal ve neonatal süreçte yaşananların yanı sıra, hasta ve kontrol grubunun anne eğitim düzeyleri arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık da ilk bakışta hasta grubundaki riskli sonuçların fazla olmasının nedeni olarak düşünülmüş olsa da, gruplarda anne eğitim düzeyi ve ‘*ASQ*’ sonuçları karşılaştırıldığında, iki grupta da ilkökul seviyesindeki annelerin fazla olması, diğer seviyelerde eğitim düzeyi olan annelerin çok az olması, kullanılan testlerin gücünün yetersiz kalmasına ve ‘p’ değeri bulunamamasına neden olmuştur. Çalışmadaki tüm annelerin eğitim seviyesi ile test sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında ise anne eğitim seviyesinin ‘*ASQ*’ sonucunu direk etkilemese de, problem çözme becerisi gelişimini etkilediği istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. LOTUS’ta da ebeveynlerin eğitim düzeyi ile nörolojik gelişim arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur.

Hasta grubunda, ‘*ASQ*’ sonucu ‘riskli’ olan, 7 hastanın 2’si ileri tetkik ve tedaviyi kabul etmedi. Kalan 5 hastanın, 2’si otizm tanısıyla özel eğitime başladı, diğer 3 hasta için özel eğitim önerilmedi, çocuk nöroloji takipleri devam etmektedir. Majör gelişimsel gerilik açısından ‘riskli’ saptanmayıp, ‘izlenmeli’ sonucu alan 5 hastanın birinin takibinde ise beceri kayıplarının olduğu görüldü ve yapılan ileri tetkiklerde serebral felç tanısı konularak, bu hasta da özel eğitime yönlendirildi. Hasta grubumuzdaki toplam 3 hastada nörolojik gelişim geriliği saptanarak, erken müdahale hizmetlerinden yararlanmaları sağlanmıştır. 37 kişilik hasta grubumuzdaki 2 hasta ileri tetkik ve tedaviyi kabul etmediği için, 35 hastanın 3’ünün (%8.6) nörolojik gelişiminin geri saptandığını söyleyebiliriz. Kontrol grubunda ise riskli saptanan 1 (%2.8) vakanın ileri tetkik ve tedavilerinde, nörolojik gelişim geriliği saptanmıştır ve hasta özel eğitime yönlendirilmiştir. Hasta grubundaki nörolojik gelişim geriliği saptanma oranı LOTUS ile karşılaştırıldığında yüksektir; fakat şunu da belirtmek gerekir ki LOTUS metodolojik açıdan ve hasta yaş dağılımı (2-17 yaş) açısından çalışmamızdan oldukça farklı bir çalışmadır ve kontrol grubu yoktur. Çalışmamızda serebral felç tanısı alan 1 (%2.8) hastamız varken, kernikterus sekeli veya bilateral işitme kaybı olan hastamız ise olmamıştır. Ayrıca neonatal dönemde taburculuk öncesi 31 hastamıza yapabildiğimiz

otoakustik emisyon ve işitsel beyin sapı cevapları testlerinde sorun saptanan hasta da olmamıştır. LOTUS'ta ise serebral felç oranı %2.1 (n=6), bilateral sağırılık oranı %1 (n=3) olarak saptanmıştır, kernikterus sekeli ise görülmemiştir (7). Hollanda genel popülasyonunda serebral felç görülme oranları, %0.7 (32-36. GH'de doğanlar için) ve %0.2 (37 GH ve üzerinde doğanlar için), göz önüne alındığında, hem LOTUS'taki hem de çalışmamızdaki serebral felç oranları yüksektir.

Leiden Üniveristesi' nin literatürde İUT yapılmış hastalarda nörolojik gelişimi değerlendiren şimdiye kadar yapılmış tüm çalışmaları ayrıntılı değerlendirdiği bir derlemede serebral felç oranı %2.4 (n=13/549), nörolojik gelişim geriliği oranı ise %6.2 (n=26/422) olarak verilmiştir (72). Bu oranlar çalışmamız ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Weisz ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada ise alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılmış 40 hastanın nörolojik gelişimi ailelere anket yapılarak uzun dönemde değerlendirilmiştir. Bu açıdan çalışmamıza daha benzer gibi gözükmesine rağmen, kullanılan tarama testinin veya anketin standardizasyonunun belirtilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Çalışmada hastalar ilk İUT öncesindeki anemi bulgularına göre şiddetli (n=26) ve orta-hafif (n=14) anemisi olanlar olmak üzere gruplandırılmışlardır. Hastaların nörolojik gelişimlerinin değerlendirilme yaşları 1-9 arasında değişmekle beraber, ortalama 5 yaş olarak bildirilmiştir. İki grubun nörolojik gelişimleri değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamakla beraber şiddetli anemisi olan 26 vakanın 4'ünde (%15.4), orta-hafif anemisi olan 14 vakanın 2'sinde (%14.3) 1 yaşındaki motor gelişim anormal bulunmuştur (107). Çalışmamızın hasta grubundaki vakaların yaş aralığı Weisz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan farklı olsa da, bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunun ince motor becerileri karşılaştırıldığında, kontrol grubumuzun sonuçlarının hasta grubuna göre daha iyi olması (p= 0.027, p<0.05) İUT alan hastalarda, fetal anemi nedeniyle yaşanan perinatal ve neonatal sürecin motor gelişim üzerindeki etkilerine bağlanabilir.

Amerika'da, Harper ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada ise İUT yapılan 18 hasta, ortalama 10 yaşında, 'Differential Ability Scales', 'Wide Range Assessment' ve 'Gordon Diagnostic System' testleri ile değerlendirilmiştir. Ölüm veya majör nörolojik gelişim geriliği hastaların %22'sinde (n=4) görülürken, hayatta kalan

çocukların %12'sinde (n=2) majör nörolojik sekel saptanmıştır. Ayrıca hayatta kalan çocukların fiziksel, nörolojik ve kognitif değerlendirmeleri kardeşleri ile karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (108). Çalışma metodolojik açıdan literatürdeki bir çok çalışmaya göre farklıdır ve 2011 yılında, Leiden Üniversitesi'nin, İUT yapılmış hastaların uzun dönemde nörolojik gelişimini değerlendiren çalışmaları incelediği derlemesinde Harper ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada kullanılan metodların gücü yetersiz saptanmıştır (72).

Yeni Zellanda'da, 2001 yılında Farrant ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 1991-2000 yılları arasında FYHH tanısıyla İUT yapılan 36 hastanın nörolojik gelişimi, adını belirtmedikleri bir testle değerlendirilmiştir ve sadece ikiz eşinin anne karnında eksitus olmasını takiben, prematüre doğan, neonatal dönemde şiddetli intraventrüküler kanaması olan 1 (%2.8) hastada, 2 yaşında serebral felç ve nörolojik gelişim geriliği saptanmıştır ve monokoryonik gebeliklerde ikiz eşi kayıplarının nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (109). Çalışmada nörolojik gelişimin değerlendirilmesinde kullanılan metodlar, hastaların test uygulandığındaki yaşları belirtilmemiştir. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında serebral felç görülme oranı benzerdir.

Grab ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada, 1986-1991 yılları arasında eritroblastozis fetalis tanısıyla İUT yapılan 35 hasta, 6 yaşında, aile hekimlerine veya pediatristlerine yolladıkları anketlerle değerlendirmişlerdir. Vakaların hiçbirinde serebral felç veya orta-ağır nörolojik gelişim geriliği saptanmamakla beraber, bir hastada (%2.9) 1 yaşına kadar hafif psikomotor gerilik, birinde ise (%2.9) konuşma geriliği görülmüştür (110). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu iletişim becerileri arasında anlamlı fark görülmemekle beraber, iletişim alanındaki gerilik hasta grubundaki vakalarda %13.5, kontrol grubundaki vakalarda %13.9 oranında görülmüştür. Grab ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma çalışmamız ile karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubumuzdaki iletişim becerisi geriliği, belirgin derecede fazladır.

Hudon ve arkadaşlarının, FYHH tanısıyla İUT yapılan 33 hastanın nörolojik gelişimini değerlendirdiği çalışmada, Gessel gelişim figürleri ve McCarthy ölçekleri kullanılmıştır. Hastaların nörolojik gelişiminin değerlendirildiği ortalama yaş 14.4 ± 5.8 ay olup, yalnızca 1 (%3.0) hastada serebral felç ve bilateral sağırılık bildirilmekle

beraber, serebral felç haricindeki tüm vakaların gelişimsel değerlendirmesi sonucunda elde edilen puanlar ise normal aralıkta bulunmuştur (111). Çalışmamız ile karşılaştırıldığında Hudon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki hastaların nörolojik gelişim açısından değerlendirildikleri ortalama yaş çalışmamızdan oldukça küçük olsa da, serebral felç saptanma oranı çalışmamızdaki oran ile neredeyse aynıdır.

Janssens ve arkadaşlarının şiddetli kan grubu uyumsuzluğu nedeniyle İUT yapılan 69 hastayı takip ettiği çalışmada ise vakalar yüksek riskli, 32. GH'den önce ve 1500 gram altında doğmuş çocuklar ve genel popülasyon ile karşılaştırılarak değerlendirilmişlerdir. Çalışmada, yaşları 6 ay-6 yaş arasında değişen hastalara, yaşları göz önünde bulundurularak van Wiechen gelişimsel tarama testi, Denver gelişimsel tarama testinin adapte edilmiş bir formu olan POPS-protokol ve Gerritsen dil testi kullanılmıştır. İUT tedavisi verilen 69 hastanın takibinde, %92.8'inin (n=64) majör gelişimsel gerilik bulunmamakla beraber, hastaların % 8.7'sinde (n=6) minör gelişim geriliği (tek bir alanda; iletişim, kaba motor, ince motor gibi) saptanmıştır. İUT tedavisi verilen hasta grubu, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı riskli grup ile karşılaştırıldığında sonuçlar daha iyi bulunmuştur. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (112). Çalışmamız ile karşılaştırıldığında nörolojik gelişim geriliği oranının benzer olduğu; fakat minör gelişim geriliği oranının daha düşük olduğu görülmektedir.

Stewart ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise alloimmunizasyon nedeniyle takip edilen 16 hasta değerlendirilmiştir. 16 fetusun 8'inde İUT tedavisi gerekirken, 8' inde İUT tedavisine gerek duyulmamıştır. Hastalar 18-24. Aylar arasında çocuk gelişim uzmanı ve psikolog tarafından Catell zeka testi ile değerlendirilmiştir ve iki grup arasında gelişimsel farklılık gözlenmemiştir. Çalışmadaki hasta sayısı az olsa da, her iki grubun sonuçları genel popülasyon baz alındığında normal bulunmuştur, vakaların hiçbirinde nörolojik gelişim geriliği veya serebral felç saptanmamıştır (113).

Literatürde İUT yapılmış hastalarda nörolojik gelişimin değerlendirildiği ilk çalışma ise Doyle ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 1984-1990 yılları arasında İUT yapılmış 38 hasta, 2 yaşında Bayley ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Hastaların %2.6'sında (n=1) serebral felç, %7.9'unda (n=3) ise nörolojik gelişim geriliği saptanmıştır ve bu oranlar çalışmamız ile karşılaştırıldığında neredeyse aynıdır. Ayrıca araştırmada İUT yapılan grup intraperitoneal tranfüzyon

yapılan yüksek riskli ve normal doğum kilolu olan düşük riskli çocuklardan oluşan iki grupta karşılaştırılmıştır. Sonuçların her iki gruptan da iyi olduğu saptanmıştır; fakat İUT yapılan hastaların sosyo ekonomik düzeyinin her iki gruptan daha iyi olduğu da belirtilmiştir (114).

Literatürde İUT yapılmış hastalarda nörolojik gelişimi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, perinatal ve neonatal sürecin gelişmekte olan beyin üzerinde ciddi etkisi olduğu görülmektedir. Özellikle şiddetli anemisi olan fetuslarda hipoksik hasar nedeniyle oluşabilecek serebral lezyonların, İUT tedavisinin kendisinin oluşturduğu bradikardi ve beyindeki ani perfüzyon değişikliklerinin nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği düşünülmektedir; bu yüzden LOTUS dahil olmak üzere bir çok çalışmada özellikle ilk İUT öncesindeki hidrops bulgusunun nörolojik gelişim üzerine etkileri araştırılmıştır.

LOTUS'ta 291 vakanın %26'sında (n=75) hidrops bulgusu olduğu belirtilmiştir; fakat başlangıçta hidrops bulgusu olan vakaların tedavi sürecindeki değişimlerini belirtilmemiştir. Çalışmamızda ise ilk İUT öncesinde hidrops görülme oranı %27.8 olarak saptanmış olup, LOTUS ile neredeyse aynıdır. LOTUS'ta nörolojik gelişim geriliği saptanan 14 hastanın, %36'sının (n=5) hafif, %29'unun (n=4) ise şiddetli hidrops bulguları olan vakalar olduğu belirtilmiş ve hidrops bulgusunun nörolojik gelişimi olumsuz etkilediğini istatistiksel olarak da göstermiştir (7) Çalışmamızda ise hidrops bulgusu olan ve olmayan hastaların 'ASQ' sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmaması, öncelikle hidropik vakaların %90'ında İUT tedavisi ile tam düzelme olmasına bağlanmıştır. Fakat vaka sayımızın azlığı nedeniyle, 'riskli' ve 'izlenmeli' sonucu alan vakalarımızı lojistik regresyon analizi ile inceleme olanağımızın olmayışı ve risklidir sonucu alan 7 hastadan 2'sinin ve tüm takipler sonrasında özel eğitime başlayan 3 hastadan 2'sinin İUT tedavisine başlanmadan önce hidrops bulgusunun olması, vaka sayısının artması halinde anlamlı ilişki bulunabileceği düşüncesini de doğurmuştur.

Harper ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hidropsu olan 16 vakanın nörolojik gelişimi kardeşleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır; fakat hidropik vakaların 6'sında (%37.5) minör fiziksel veya nörolojik anomali saptanmıştır (108). Çalışmamızda ise başlangıçta hidrops bulgusu olan 10 vakanın 2'si 'izlenmeli', 2'si 'riskli' sonucu almıştı ki bu; hidropik vakaların %40'ında testin anormal

sonuçlandığı anlamına gelmektedir. Harper ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında sonuçlarımız benzerdir.

Hudon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise başlangıçta hidrops bulgusu olan 18 hasta, hidrops bulgusu olmayan 22 vaka ile nörolojik gelişim açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir; fakat bu çalışmada da İUT'lerle hidrops bulgusunun gerileyip gerilemediği belirtilmemiştir (111).

LOTUS'ta hidrops bulgusunun olumsuz etkilerinden yola çıkarak diğer faktörler de incelenmiştir. İlk İUT'deki Hgb düzeyi ortalaması 5.5 ± 2.4 g/dL, İUT sayısı ortalaması 3 ± 1.1 olup 1- 6 arasında değişmiştir ve ilk İUT'deki Hgb değeri azaldıkça, İUT sayısı ise arttıkça nörolojik gelişim geriliğinin istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Bu bağımsız değişkenler arasında ise nörolojik gelişim geriliği ile en kuvvetli ilişkisi bulunan değişken şiddetli hidrops bulgusu olarak saptanmıştır (7). Çalışmamızda ise ilk İUT'deki Hgb düzeyi 5.4 ± 3.1 g/dL, İUT sayısı ortalaması 3.4 ± 1.5 olup 1-6 arasında değişmiştir ve LOTUS ile bu açıdan çok benzer olmasına rağmen ilk İUT'deki Hgb düzeyi ve İUT sayısı ile 'ASQ' sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Hudon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da İUT sayısı, ilk İUT başındaki gestasyon yaşı ve hemarokrit seviyesi ile de nörolojik gelişim geriliği arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (111).

Fetal aneminin gelişmekte olan beyin ve nörolojik gelişim üzerine etkilerini göstermek amacıyla, Leiden Üniversitesi'nde Leisjer ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada; fetal anemi nedeniyle İUT tedavisi verilen hastaların beyin ultrasonografi bulguları değerlendirilmiştir ve 127 fetusun 72'sinde (%53) en azından bir anormal bulgu saptanmıştır. Hastaların tamamı Hollanda Ulusal Tarama Programı ile takip edilmiş, yaklaşık 2 yaş civarında nörolojik gelişimleri değerlendirilmiştir. Toplam 5 (%3.9) hastada nörolojik gelişim geriliği saptanmıştır ve nörolojik gelişim geriliği ve beyin ultrasonografi bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmadaki hastaların ultrasonografileri çoğunlukla ilk 24 saat içinde yapılmış olduğundan, saptanan anormal bulgular özellikle antenatal dönemdeki anemi ve İUT esnasındaki hemodinamik değişikliklere bağlanmıştır (115). Kliniğimizde ise İUT yapılmış hastalar rutin kranial ultrasonografi ile değerlendirilmediğinden, hasta

grubundaki toplam 7 vaka kranial ultrasonografi ile değerlendirilmiştir ve sadece 1 hastada evre 1 intraventriküler kanama tespit edilmiştir.

Çalışmamızın kontrol grubunun olması ve kontrol grubunun da benzer gestasyon haftasında doğmuş ve aynı yaşlarda olan; neonatal dönemde önemli bir sorun yaşamayan, kronik hastalığı olmayan vakalardan oluşması, İUT yapılmış hastalardaki perinatal ve neonatal sürecin nörolojik gelişim üzerine olan etkilerini daha ayrıntılı değerlendirmemize olanak sağlamıştır. Çalışmamızda kontrol grubu 'ASQ' sonuçları hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde yüksek bulunmuştur. fakat 'ASQ' alt parametrelerinden yalnızca ince motor becerisinin kontrol grubunda anlamlı istatistiksel farklılık oluşturacak şekilde ($p=0.027$, $p<0.05$) daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak neonatal morbidite faktörlerini test sonuçlarımızla ayrıntılı karşılaştırdığımızda fototerapi süresinin artması ile ince motor, problem çözme ve kişisel-sosyal becerilerinin olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Bu doğrultuda fototerapi süresinin etkileyebileceği bağımsız değişkenleri belirlemek adına yapmış olduğumuz lojistik regresyon analizi yapılarak, 72 saat ve üzerindeki fototerapi tedavi süresinin kordon veya doğum bilirubin düzeyi ile ilişkisi olduğunu gösterebilmemize rağmen, kordon veya doğum bilirubin ve Hct düzeyi ile 'ASQ' sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. LOTUS'ta ve diğer İUT yapılmış hastalarda nörolojik gelişimin değerlendirildiği çalışmalarda fototerapi süresi ile nörolojik gelişimin değerlendirildiği bir analize rastlanmamıştır; fakat literatürde yüksek bilirubin düzeylerinin nöromotor gelişimi olumsuz etkilediğini gösteren bir çok çalışma vardır (116).

Janssens ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak, kordon Hgb seviyesinin düşüklüğünün nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada perinatal asfiksini de nörolojik gelişimi olumsuz etkilediğini göstermiştir (112). Çalışmamızda yalnızca bir perinatal asfiksi vakası olduğundan bu açıdan karşılaştırma yapmak mümkün değildir; fakat o bir vakanın da 'ASQ' sonucu 'riskli' olarak değerlendirilmiş olup ve aile maddi olanaksızlıklar nedeniyle ileri tetkik ve tedavi yaptıramamıştır.

Diğer analizlerimizde ise hastanede kalış süresi arttıkça kaba motor, ince motor ve kişisel-sosyal becerilerin olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Ayrıca invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan vakaların kaba motor ve kişisel-sosyal beceri puanlarının,

invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde düşük olduğu bulunmuştur. 2014 yılında, Çin’de Hua ve arkadaşlarının yaptığı popülasyon tabanlı yapılan bir çalışmada, sonuçlarımızla aynı doğrultuda, fetal distres, oksijen desteği, canlandırma ihtiyacı, neonatal patolojik sarılık gibi faktörlerin gelişimsel koordinasyon bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (117). LOTUS’ta da 32. GH’den önce doğan prematürelde şiddetli neonatal morbidite (RDS, nekrotizan enterokolit, sepsis, perinatal asfiksi ve şiddetli serebral hasar bulgularından biri olması) oranının belirgin derecede fazla olduğu saptanmakla beraber, 32. GH’den önce doğanlarda nörolojik gelişim geriliğinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Çalışmamızda ise 32. GH’den önce doğan sadece bir hasta olduğundan bu sonuçla karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Fakat test sonuçlarımız doğum gestasyon haftaları ile karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca LOTUS’ta olduğu gibi çalışmamızda da postnatal kan değişimi ihtiyacı ile nörolojik gelişim geriliği arasında ilişki bulunmamıştır ve kernikterus vakası görülmemiştir. Bu durum yenidoğan yoğun bakım ünitemizin preterm, geç preterm, erken term ve term bebek takibinde neonatal morbiditeyi en aza indirmek için sarf ettiği yoğun çabaya ve şiddetli hiperbiurubineminin önlenmesinde AAP ve TND kılavuzlarını dikkatle uygulamasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda nörolojik gelişim geriliği oranı %8.6, kontrol grubunda ise %2.8 saptanmıştır. Ayrıca fototerapi, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve uzamış hastanede kalış süresinin nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği görülmüştür. Hasta grubumuzun ‘ASQ’ sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde majör gelişimsel ‘gerilik riski’ daha yüksek saptanmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yaklaşık 60 yıllık geçmişe sahip ve günümüzün de en başarılı fetal tedavi yöntemlerinden biri olan İUT ile perinatal yaşam oranları %90 ve üzerine çıkmıştır. Bu gelişmelerin yanında, perinatal mortalitenin azalmasıyla hastalık nedeniyle ortaya çıkabilecek sekellerin oranı da artmıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde İUT tedavisi alan hastaların nörolojik gelişimlerinin iyi ve ümit verici olduğu söylenebilir; fakat şunu da belirtmek gerekir ki bu konuda yapılmış olan çalışma sayısı oldukça azdır.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi de İUT konusunda referans hastane olmasına rağmen, İUT tedavisi alan hastaların uzun dönemde nörolojik gelişimlerini değerlendiren bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız hem İUT konusunda kendi tecrübelerimizi paylaşmak hem de bu riskli hasta grubunu nörolojik gelişimin temelini oluşturan erken çocukluk döneminde gelişimsel tarama ile değerlendirerek, olası problemleri saptamak ve erken müdahale hizmetlerinden faydalanmasını sağlamaktır. Bu doğrultuda yapmış olduğumuz çalışmada Ocak 2010-Mart 2016 tarihleri arasında İUT tedavisi almış, hastanemizde doğmuş, test uygulama yaşını geçmemiş 37 hasta ve bu hastalarla aynı GH’de doğmuş, aynı yaşta olan ve kronik hastalığı olmayan, sağlıklı olduğu bilinen 36 kontrol vakası ‘ASQ’ gelişimsel tarama testleri ile değerlendirilmiştir. Hastanemizin İUT konusunda referans hastane olması nedeniyle bu tedaviyi almak üzere tarafımıza yönlendirilen, İUT tedavisini hastanemizde tamamlayan; ama sosyoekonomik nedenlerden dolayı doğumunu yaşadığı ilde yapan bir çok gebenin ve hastane kayıtlarından ulaşamadığımız hastaların olması vaka sayımızın oldukça kısıtlı olmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda hasta grubunda nörolojik gelişim geriliği oranı %8.6, kontrol grubunda ise %2.8 saptanmıştır. Ayrıca fototerapi, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve uzamış hastanede kalış süresinin nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği görülmüştür. Ümit ederiz ki bundan sonraki çalışmalarda İUT tedavisi almış olan hastalarda

saptadığımız bu neonatal morbidite faktörlerinin azaltılması, uzun dönemde nörolojik gelişim geriliği görülme oranlarını azaltacaktır.

Çalışmamızda kullandığımız ‘ASQ’ gelişimsel tarama testlerinin şimdiye kadar İUT tedavisinin uzun dönemde nörolojik gelişim üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda kullanılmamış olması, yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemlerin birbirinden oldukça farklı olması, çoğunda kontrol grubu olmaması çalışmamızın sonuçlarını literatürle karşılaştırmayı oldukça zorlaştırmıştır. Nörolojik gelişimin değerlendirilmesinde kullanılacak metodlarla ilgili kriterlerin oluşturulması ve daha geniş çapta çalışmaların yapılması İUT tedavisi almış hastaların olası nörolojik problemlerinin ön görülerek, erken müdahale hizmetlerinden yararlanmasına ve daha sağlıklı bir gelecek oluşmasına olanak sağlayacaktır.

Ayrıca Türkiye gibi yeterli sayıda çocuk gelişim uzmanı olmayan, uzman tarafından yapılan değerlendirmelerin maliyetli olduğu ülkelerde, rutin poliklinik hizmetlerinde de ‘ASQ’ gelişimsel tarama testlerinin kullanılması, çok daha fazla çocuğun olası gelişimsel problemler açısından değerlendirilmesine, ailelerin bilgilendirilmesine ve erken müdahale edilmesine olanak sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ross EM, Waldron EP, Cashore JW, de Alarcon AP. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: de Alarcon AP, Werner E, Christensen DR (Eds). Neonatal Hematology. Cambridge University Press, UK. 2nd ed., 2013; pp: 65-90.
2. Bennebroek GJ, Kanhai HH, Meerman RH, et al. Twenty-two years of intra-uterine intraperitoneal transfusions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989; 33: 71-7.
3. Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. Transfusion 2003; 43: 1661-6.
4. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. Br Med J 1963; 2: 1107-9.
5. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 112: 164-76.
6. 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.
7. 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. Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 141.e1-8.
8. Maheshwari A, Carlo AW. Hemolytic Disease of the Newborn (Erythroblastosis Fetalis). In: Kliegman RM, Stanton B, Geme J St., Schor NF, Behrman RE (Eds). Nelson Text Book of Pediatrics. Elsevier, Philadelphia, 20th International ed., 2016; Volume 1, pp: 883-88.
9. Stockman JA III. Overview of the state of the art of Rh disease: history, current clinical management, and recent progress. J Pediatr Hematol Oncol. 2001; 23: 385-93.
10. Urbaniak S, Greiss M. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. Blood Rev. 2000; 14: 44-61.
11. Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. Blood Transfus. 2010; 8: 8-16.

12. Bowman J, Chown B, Lewis M, Pollock J. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118: 623-7.
13. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood* 2000; 95: 375-87.
14. Denome GA, Westhoff 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
15. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F84-5.
16. Denomme GA, Wagner FF, Fernandes BJ, Li W, Flegel WA. Partial D, weak D types, and novel RHD alleles among 33,864 multiethnic patients: implications for anti-D alloimmunization and prevention. *Transfusion* 2005; 45: 1554-60.
17. Singleton BK, Green CA, Avent ND, et al. The presence of RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 2000; 95: 12-8.
18. Moise KJ Jr. (2018). Overview of Rhesus D alloimmunization in pregnancy. In Barrs VA (Ed.), *UpToDate*. Retrieved March 1, 2018.
19. Kudva GC, Branson KD, Grossman BJ. RhD alloimmunization without apparent exposure to RhD antigen. *Am J Hematol.* 2006; 81: 218-26.
20. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion* 2006; 46: 1652-6.
21. Boctor FN, Ali NM, Mohandas K, Uehlinger J. Absence of D- alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion* 2003; 43: 173-6.
22. Hadley AG. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transpl Immunol.* 2002; 10: 191-8.
23. Nicolaides KH, Thilaganathan B, Rodeck CH, Mibashan RS. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1063-5.
24. Moise KJ Jr. (2017). Management of pregnancy complicated by Rhesus (D) alloimmunization. In Barss VA (Ed.), *UpToDate*. Retrieved March 1, 2018.
25. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124: 32-46.
26. Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, Mühlhaus K, Stuhmann M, Scharf A. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277: 155-60.

27. Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ* 1992; 304: 1155-6.
28. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2009; 116: 1558-67.
29. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1370-6.
30. Mari G, Norton ME, Stone J, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 697-710.
31. 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.
32. 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.
33. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013; 28: 145-284.
34. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 68.e1-5.
35. McCann RS. Blood and the Hidden Virus, HDNB and the Rh factor. In: McCann RS, Hon. FTCD. *A History of Haematology from Heradatus to HIV*. UK, Oxford University Press, 1st ed., 2016; pp: 71-73.
36. 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.
37. Moise KJ Jr. (2018). Prevention of Rheusus (D) alloimmunization. In Barss VA (Ed.), *UpToDate*. Retrieved March 1, 2018.
38. Stasi R. Rozrolimupab, symphobodies against rhesus D, for the potential prevention of hemolytic disease of the newborn and the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12: 734-40.
39. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 765-863.

40. 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.
41. ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4, May 1999 (replaces educational bulletin Number 147, October 1990). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Jul; 66: 63-70.
42. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e82-e90.
43. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion* 2008; 48: 941-52.
44. Kennedy MS, Moise KJ Jr. (2018). Management of non-Rhesus (D) red blood cell alloantibodies during pregnancy. In Tirnauer JS, Barrs VA. UpToDate. Retrieved March 10, 2018.
45. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidogağanda Sarılık. Neyzi O, Ertugrul T. *Pediyatri. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 4. Baskı.* 2010; Cilt 1, sf: 467-90.
46. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 207-14.
47. Daniels G, Hadley A, Green CA. Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion* 2003; 43: 115-6.
48. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 272-5.
49. 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.
50. Moise KJ Jr. (2017). Intrauterine Fetal Transfusion of Red Cells. In Barss VA (Ed.), UpToDate. Retrieved March 1, 2018.
51. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, 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.
52. Schonewille H, Prinsen-Zander KJ, Reijnart M, et al. Extended matched intrauterine transfusions reduce maternal Duffy, Kidd, and S antibody formation. *Transfusion* 2015; 55: 2912-9.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Nicolini U, Nicolaidis P, Fisk NM, Tannirandorn Y, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein: analysis of safety and clinical experience with 214 procedures. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 47-53.
59. Giannakouloupoulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994; 344: 77-81.
60. Nicolini U, Kochenour NK, Greco P, Letsky E, Rodeck CH. When to perform the next intra-uterine transfusion in patients with Rh allo-immunization: combined intravascular and intraperitoneal transfusion allows longer intervals. *Fetal Ther* 1989; 4: 14-20.
61. 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.
62. Giannina G, Moise KJ Jr, Dorman K. A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13: 94-7.
63. 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: 1550-6.
64. Lobato G, Soncini CS. Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 595-9.

65. 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.
66. 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.
67. Watts DH, Luthy DA, Benedetti TJ, Cyr DR, Easterling TR, Hickok D. Intraperitoneal fetal transfusion under direct ultrasound guidance. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 84-8.
68. 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.
69. Lindenburg IT, van Kamp IL, van Zwet EW, et al. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG* 2013; 120: 847-52.
70. Birchenall KA, Illanes SE, Lopez F et al. Neonatal outcomes of pregnancies affected by haemolytic disease of the foetus and newborn and managed with intrauterine transfusion: a service evaluation. *Blood Transfus.* 2013 Oct; 11: 548-52.
71. Saade GR, Moise KJ, Belfort MA, Hesketh DE, Carpenter RJ. Fetal and neonatal hematologic parameters in red cell alloimmunization: predicting the need for late neonatal transfusions. *Fetal Diagn Ther.* 1993; 8: 161-4.
72. van Klink JM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for fetal anemia. *Early Hum Dev.* 2011; 87: 589-93.
73. Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hübinger AM, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG* 2002; 109: 1232-4.
74. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007 Jan; 109: 42-7.
75. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. American Society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2007; 22: 106-75.

76. Urbaniak SJ, Duncan JI, Armstrong-Fisher SS, Abramovich DR, Page KR. Transfer of anti-D antibodies across the isolated perfused human placental lobule and inhibition by high-dose intravenous immunoglobulin: a possible mechanism of action. *Br J Haematol*. 1997; 96: 186–93.
77. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 1999; 340: 227–8.
78. Margulies M, Voto LS, Mathet E, Margulies M. High-dose intravenous IgG for the treatment of severe rhesus alloimmunization. *Vox Sang*. 1991; 61: 181–9.
79. Thung SF, Grobman WA. The cost effectiveness of empiric intravenous immunoglobulin for the antepartum treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 1094–9.
80. ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 11: 117–36.
81. Ruma MS, Moise KJ Jr, Kim E, Murtha AP, Prutsman WJ, Hassan SS, et al. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196: 138.e1–6.
82. Calhoun AD (2018). Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. In Kim SM (Ed.), *UpToDate*. Retrieved from March 1, 2018.
83. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Doğum Salonu Yönetim Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği* 2016; sf: 1-37.
84. Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol*. 1995; 22: 561-92.
85. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği* 2014; sf: 1-39.
86. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114: 130-53.
87. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). National Jaundice. RCOG Press, London. NICE Clinical Guidelines. 2010; 98.
88. Horacio S, Falciglia and Corryn S. Double Volume Exchange Transfusion: A Review of the 'Ins and Outs'. *Neoreviews*. 2013; 14: e513.
89. MacDonald MG, Ramasethu J. Atlas of procedures in neonatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business 2007.

90. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: F6-10.
91. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol.* 2000; 27: 681-96.
92. Kapçı EG, Küçüker S, Uslu Rİ. Erken Gelişim Evreleri Envanteri El Kitabı. Eğiten Kitap. Ankara, 1. Baskı, 2015; sf: 1-69.
93. Ollendick TH, Greene RW. Principles and Practice of behavioral assessment with children. In: Reynolds CR (Ed.). *Psychological Assessment.* Elsevier Science, Oxford, UK. 1st ed. 1998; pp: 192-212.
94. Meisels SJ. Designing meaningful measurement for early childhood. In: Mallory BL, New RS (Eds.). *Diversity and developmentally appropriate practices: Challenges for early childhood education* New York: Teachers College Press, New York. 1st ed. 1994; pp: 202-22.
95. Appl DJ. Clarifying the preschool assessment process: Traditional practices and alternative approaches. *Early Childhood Education Journal.* 2000; 27: 219-25.
96. Glascoe FP. Parents' evaluation of developmental status: how well do parents' concerns identify children with behavioral and emotional problems? *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 42: 133-8.
97. Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics.* 2006; 118: 405-20.
98. Bricker D, Squires JK, Potter L, Bricker DD, Lamorey S. The Validity, Reliability, and Cost of a Parent-Completed Questionnaire System to Evaluate At-Risk Infants. *Journal of Pediatric Psychology.* 1988; 13: 55-68.
99. Squires J, Bricker D, Twombly E, Potter L. ASQ-3 use's guide. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co.; 2009.
100. Singh A, Yeh CJ, Boone Blanchard S. Ages and Stages Questionnaire: a global screening scale. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017; 74: 5-12.
101. Kapci EG, Kucuker S, Uslu RI. How Applicable Are Ages and Stages Questionnaires for Use With Turkish Children?. *Topics Early Child Spec Educ.* 2010; 30: 176-88.
102. Kucuker S, Kapci EG, Uslu RI. Evaluation of the Turkish Version of the "Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional" in Identifying Children with Social-Emotional Problems. *Infants and Young Children.* 2011; 24: 207-220.

103. Küçük S, Kapçı EG, Uslu Rİ. Erken Gelişim Evreleri Envanteri Sosyal-Duygusal Gelişim Envanteri El Kitabı. Eğiten Kitap. Ankara, 1. Baskı, 2015; sf: 1-63.
104. Akısü M, Kumral A, Canpolat FE. Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2016; sf: 1-42.
105. 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: 266-73.
106. Sainio S, Nupponen I, Kuosmanen M. Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94: 383-90.
107. Weisz B, Rosenbaum O, Chayen B, Peltz R, Feldman B, Lipitz S. Outcome of severely anaemic fetuses treated by intrauterine transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F201-4.
108. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, Bon- thus DJ, Aylward GP, Widness JA. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 192-200.
109. Farrant B, Battin M, Roberts A. Outcome of infants receiving in-utero transfusions for haemolytic disease. *N Z Med J* 2001; 114: 400-3.
110. Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Terinde R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 165-8.
111. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 858-63.
112. Janssens HM, de Haan MJ, Van Kamp IL, Brand R, Kanhai HH, Veen S. Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997; 131: 373-80.
113. Stewart G, Day RE, Del PC, Whittle MJ, Turner TL, Holland BM. Developmental out come after intravascular intrauterine transfusion for rhesus haemolytic disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70: F52-3.
114. Doyle LW, Kelly EA, Rickards AL, Ford GW, Callanan C. Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 931-5.
115. Leijser LM, Vos N, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Brain ultrasound findings in neonates terated with intrauterine transfusion for fetal anemia. *Early Human Development*. 2012; 9: 717-24.

116. Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20: 20-5.
117. Hua J, Meng W, Wu Z, Zhang L, Gu G, Zhu L. Prenatal and perinatal risk factors for developmental coordination disorder in children. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2014; 35: 250-4.



8. EKLER

EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Alloimmunizasyon Nedeniyle İntrauterin Transfüzyon Yapılmış
Hastalarda Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesi

Anne ve Bebek Değerlendirme Formu

Anne:

Adı, soyadı:

TC Nu:

Protokol Nu:

Doğum tarihi:

Gebelik yaşı:

Test yaşı:

Telefon:

Adres:

Memleketi:

Eğitim düzeyi:

Mesleği:

Kronik hastalık öyküsü:

Sürekli kullandığı ilaçlar:

Sigara kullanımı:

Alkol kullanımı:

Obstetrik ve antenatal özellikler:

G P A C E

Doğum şekli:

Gebeliğin tipi:

Kan grubu:

1. gebelikte Rhogam:

Takip eden gebeliklerde Rhogam:

Maternal antikor tipi:Rh (D):Diğer antikor tipleri:

İlk işleminden önceki titre :

Fetus kan grubu:

ABO ve im. Rh beraberliği:

Baba:

Adı, soyadı:

TC Nu:

Protokol Nu:

Doğum tarihi:

Yaşı:

Test yaşı:

Memleketi:

Eğitim düzeyi:

Mesleği:

Kronik hastalık öyküsü:

Sürekli kullandığı ilaçlar:

Sigara kullanımı:

Kan grubu:

Kardeşler:

Kardeş sayısı:

Alloimmunizasyon kaynaklı ölen kardeş sayısı:

Alloimmunizasyonun kaynaklandığı antikorlar:

Sarılık olmayan kardeş sayısı:

Sarılık olup tedavisiz gerileyen kardeş sayısı:

Sarılık olup fototerapi gereken kardeş sayısı:

Kan değişimi yapılan kardeş sayısı:

Kernikterus sekelli kardeş:

İUT alan kardeş sayısı:

İUT:

Birinci İUT' den önce hidrops varlığı:

Birinci İUT gestasyon haftası:

Son İUT gestasyon haftası:

Son İUT ile doğum arasında geçen süre:

İUT yapılan yer:

Birinci İUT esnasındaki Hgb, pre MCA-PSV:

Birinci İUT' den sonraki Hgb, post MCA-PSV:

Birinci İUT' de verilen eritrosit hacmi:

İUT sonrası hidrops düzelme durumu:

İşlemlerle ilgili komplikasyonlar:

Fetal bradikardi:

Fetal kanama:

Fetal ölüm:

Enfeksiyon:

Prematüre doğum:

İUT sayısı:

İUT aralıkları:

1 hafta ara ile (1-7 gün) yapılan İUT sayısı:

2 hafta ara ile (8-14 gün) yapılan İUT sayısı:

3 hafta ara ile (15- 21 gün) yapılan İUT sayısı:

4 hafta ara ile (22-28 gün) yapılan İUT sayısı:

>4 hafta ara ile yapılan İUT sayısı:

Doğum:

Celestone kürü almış mı?: Tamamlanmış- tamamlanmamış- rescue kür de almış

Doğum şekli:

Gestasyon haftası:

Cinsiyet:

Ek tanılar:

APGAR skoru:

1. Dk:

5. Dk:

Kordon kan gazı:

pH:

Baz açığı:

Asfiksi:

Kan grubu:

Direkt Coombs:

Kan grubu değişimi:

Doğum kilosu, persantili: AGA, LGA, SGA

Doğum boyu, persantili:

Doğum baş çevresi, persantili:

Kord hemoglobini, hematokriti:

Kord bilirubini:

Doğum hemoglobini:

Doğum retikülositi:

Doğum albumini:

Fototerapi ihtiyacı, saat:

Fototerapi süresi, saat:

Fototerapiye başlanan bilirubin değeri:

Fototerapiye başlanan postnatal saat:

Maksimum bilirubin değeri, saati:

Hastanede kalış süresi, gün:

Hidrops bulgusu:

Cilt ödemi:

Efüzyon:

Asit:

Hepatomegali:

Splenomegali:

Postnatal transfüzyon ihtiyacı:

ES:

TDP:

ATS:

Postnatal kan değişimi sayısı:

İVİG ihtiyacı sayısı:

Albumin ihtiyacı sayısı:

Ventilasyon desteği ihtiyacı, saat:

İnvaziv solunum desteği ihtiyacı, saat:

Non invaziv solunum desteği ihtiyacı, saat:

RDS:

TTN:

NEC:

Sepsis: Klinik veya laboratuvar

Antibiyotik ihtiyacı, gün:

Kranial USG:

Kranial BT:

Kranial MR:

Diğer görüntülemeler:

EKO:

BATIN USG:

İşitme taraması- ABR:

Nörolojik değerlendirme:

EGE Sonuç:

İletişim:

Kaba motor:

İnce motor:

Problem çözme:

Kişisel sosyal:

EGE- SD Sonuç:

EK-2: ETİK KURUL KARARI

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 1360

Tarih : 28.11.2016

Konu : Prof. Dr. Asuman ÇOBAN hk.

**Sayın Prof. Dr. Asuman ÇOBAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

İlgi: Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 07/11/2016 gün ve 401680 sayı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Nurinisa Karagöz ÖZYILDIRIM' ın yürüteceği 2016/1340 dosya numaralı "Rh Immunizasyonu Nedeniyle İntrauterin Transfüzyon Yapılmış Hastalarda Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 25/11/2016 gün ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 258

Konu: Prof. Dr. Asuman ÇOBAN hk.

Tarih : 20.02.2018

Sayın Prof. Dr. Asuman ÇOBAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 01.02.2018 tarihli değişiklik isteminiz

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Nurinisa Karagöz ÖZYILDIRIM' ın yürüteceği 2016/1340 dosya numaralı "Rh Immunizasyonu Nedeniyle İntrauterin Transfüzyon Yapılmış Hastalarda Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 25/11/2016 gün ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştu.

İlgili değişiklik isteminiz, Değişiklik Bilgi Formu, Çalışmanın ismi "Alloimmunizasyon Nedeniyle İntrauterin Transfüzyon Yapılmış Hastalarda Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesi" olarak değişmesi hakkında, kurulumuzun 09/02/2018 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülerek değişiklikler de etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK-3: ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nurinisa Karagöz Özyıldırım

Doğum Tarihi : 28.07.1985

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	İstanbul Üni. İst. Tıp Fakültesi	2011
Y. Lisans (Tezsiz)	Tıp Fakültesi	Marmara Üniversitesi	2003-2010

Görevler:

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	2011-
Pratisyen Dr	T.C. Sağlık Bakanlığı Elbistan Merkez 3 Nolu Sağlık Ocağı	2010-2010
Pratisyen Dr	T.C. Sağlık Bakanlığı Elbistan Verem Savaş Dispanseri	2010-2011

A. Projelerde yaptığı görevler:

- A1.** 26-27 Haziran 2009'da Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde düzenlenen 2. Uluslararası Nuss Prosedürü Çalıştayı'nda proje menajer asistanlığı
- A2.** '37. Pediatri Günleri, 16. Pediatri Hemşireliği Günleri' düzenleme kurulunda görevli tıpta uzmanlık öğrencisi

B. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- B1.** Acar M, Sütçü M, Aktürk H, Hañerli Törün S, **Karagöz N**, Beka H, Yekeler E, Ağaafıdan A, Salman N, Somer A 'A pediatric case of HIV who diagnosed by virtue of disseminated cryptococcus infection' Mikrobiyol Bul. 2016 Jul;50(3):471-7.

C. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildirileri:

C1. Karagöz N, Hançerli Törün S, Somer A, Salman N, Gürler N, Yekeler E ‘A HIV Infected Case Diagnosed with Disseminated Cryptococcus Infection’ 31 st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, May 28- June 1, 2013 Milan, Italy (B1 ile aynı çalışma).

C2. Yılmaz A, Gedikbasi A, Karagoz N, Sucu A, Akinci N, Pehlivanoglu C, Kiyak A, Ozcelik G, Emre S ‘Possible Relationship Between Serum Homocysteine Level and Crescent Formation in Children with IgA Nephropathy’ 16 th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 30- September 3, 2013 Shanghai, China.

D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildirileri:

D1. Karagöz N, Ekici B, Ersoy M, Aksu Uzunhan T, Gökçay G, Çalışkan M, Aydın M ‘Nörolojik Tutulum ile Gelen, Geç Tanı Propriyonik Asidemi Olgusu’ 34. Pediatri Günleri, 3-6 Nisan 2012, İstanbul.

D2. Karagöz N, Hançerli Törün S, Somer A, Salman N, Gürler N, Yekeler E ‘Yaygın Kriptokok Enfeksiyonu ile Tanı Alan Bir AİDS Olgusu’ 56. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, 28 Kasım-02 Aralık 2012, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (B1 ile aynı çalışma).

D3. Karagöz N, Pehlivanoglu C, Yürük Yıldırım Z, Küçükoglu R, Yılmaz A, Emre S ‘Çocukluk Çağında Bullöz Sistemik Lupus Eritematozus’ 58. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, 22-26 Ekim 2014, Antalya.

D4. Yılmaz A, Gedikbasi A, Karagoz N, Sucu A, Akinci N, Pehlivanoglu C, Kiyak A, Ozcelik G, Emre S ‘Ig A Nefropatisi Tanılı Hastalarda Serum Homosistein Düzeyleri ve Kresent Oluşumuna Etkisi’ 8. Ulusal Çocuk Nefroloji Kongresi 29 Ekim- 1 Kasım 2014, Antalya (C2 ile aynı çalışma).

D5. Karaman S, Aydoğdu S, Yıldız M, Karagöz N, Devecioğlu Ö, Karakaş Z ‘İki Olgu Nedeniyle Endikasyon Dışı Rekombinant Faktör 7a Kullanımı’ 12. Ulusal Hemofili Kongresi, 16-19 Nisan 2015, Antalya.

D6. Karagöz N, Aydoğdu S, Altınoğlu U, Bektaş Kayhan K, Karakaş Z, Ünüvar A, Anak S, Devecioğlu Ö, Karaman S ‘Diş Bulguları ile Tanı Alan Griscelli Sendromu: Olgu Sunumu’ 10. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, 3-6 Haziran 2015, Ankara.