



T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ALLOİMMUNİZASYONA BAĞLI ANEMİ NEDENİYLE İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON
YAPILAN OLGULARIN FETAL VE NEONATAL SONUÇLARI

DR. NARMİN MAMMADOVA

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ALLOİMMUNİZASYONA BAĞLI ANEMİ NEDENİYLE İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON YAPILAN
OLGULARIN FETAL VE NEONATAL SONUÇLARI

DR. NARMİN MAMMADOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.ALİ ACAR

KONYA, 2020

1. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca Kadın Hastalıkları ve Doğum biliminde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım,hekimlik eğitimimde büyük emekleri olan anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Hüseyin Görkemli hocamıza, Prof.Dr. Mehmet Çolakoğlu hocamıza, Prof.Dr. Ali Acar hocamıza, Prof.Dr. Kazım Gezginç hocamıza,Yrd.Doç.Dr.Emine Türen Demir hocamıza, Yrd.Doç.Dr.Hasan Energin hocamıza, Yrd.Doç.Dr.Jule Eriç Horasanlı hocamıza ve Yrd.Doç.Dr.Fatma Kılıç hocamıza,Perinatoloji yandal uzmanlarına teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım .

Kendisini tanıdığım ilk günden beri hayranlık duyduğum,her konuda desteğini esirgemeyen,mesleki anlamda yetişmemde büyük katkısı olan tez danışmanım Prof .Dr.Ali Acar'a(Acar babamıza)teşekkür ederim.

Kliniğimizde beraber çalışdığım asistan arkadaşlarıma,sekreterlerimiz,ameliyathane hemşireleri,ebelerimiz,servis hemşirelerimiz,personellerimize ,tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim .

Eğitim hayatım boyunca desteğini üzerimden eksik etmeyen , her zaman arkamda olduklarını bildiğim aileme çok teşekkür ederim.

Dr.Narmin Mammadova

Haziran.2020

2. İÇİNDEKİLER DİZİNİ

1.TEŞEKKÜR.....	ii
2.İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
3.SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
4.TABLO DİZİNİ.....	vi
5.ÖZET	vii
6.ABSTRACT	viii
7. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
8. GENEL BİLGİLER.....	2
8.1 FETAL ANEMİ.....	2
8.1.1Parvovirüs B 19 enfeksiyonu	3
8.1.2Fetomaternal hemoraji (FMH)	4
8.1.3 İkiz anemi-polisitemi sekansı (TAPS).....	4
8.1.4 Plasental ve fetal tümörler	4
8.1.5 Fetal aneminin nadir nedenleri	5
8.2 RH ALLOİMMUNİZASYON	5
8.2.1 RH(D) Alloimmunizasyonun Patofizyolojisi.....	6
8.2.2 Alloimmunize olmuş gebeliğin yönetimi.....	7
8.3 FETAL ANEMİNİN TAYİNİ	8

8.3.1 Orta serebral arter(MCA) doppleri	8
8.3.2 MCA-PSV ölçme tekniği	9
8.3.3 Amniyotik mayide bilirubin düzeyi(Delta OD450)	9
8.4 PROFİLAKSİ.....	10
8.5 FETÜS VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE İNTRAUTERİN KAN TRANSFÜZYONU	11
8.5.1 Hasta seçimi.....	12
8.5.2 Transfüzyon yapılacak kanın hazırlanması	12
8.5.3 İşlem.....	12
8.5.4 Transfüzyon aralıklarının planlanması.....	14
8.6 DOĞUM.....	14
8.7 TRANSFÜZYON SONRASI KOMPLİKASYONLAR	15
8.8 ALLOİMMUNİZE OLMUŞ GEBELİK SONUÇLARI.....	15
9. KLİNİĞİMİZDE İŞLEM.....	15
10. GEREÇ VE YÖNTEM	16
11. BULGULAR.....	17
12. TARTIŞMA.....	21
13 . SONUÇ.....	24
14. KAYNAKLAR.....	25

3.SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

IUT: İntrauterin Transfüzyon

RH: Rhesus

Hgb :Hemoglobin

Hct :Hematokrit

FMH: Fetomaternal hemoraji

MCA :Orta Serebral Arter

PSV :Pik Sistolik Akım

İViG: İntravenöz İmmünglobulin

TTTS :İkizden İkize Transfüzyon Sendromu

CMV :Sitomegalovirus

G-6-PD :Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

IG :İmmünglobulin

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

RES :Retiküloendotelyal Sistem

İDC: İndirekt Coombs

PCR :Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ACOG :Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği

İPT: İntraperitoneal Transfüzyon

İVT :İntravasküler Transfüzyon

EMR: Erken Membran Ruptürü

MOM :Multiple of the Median

mL: mililitre

mcg :mikrogram

cm/s :santimetre/saniye

İÜ: İnternasyonal unite

4.TABLO DİZİNİ

TABLO 1.Fetal aneminin etiyolojisi

TABLO 2. Demografik özellikler

TABLO 3. Transfüzyona bağlı oluşan komplikasyonlar

TABLO 4.Neonatal sonuçlar

TABLO 5. İntrauterin transfüzyonda hidrops varlığına veya yokluğuna bağlı sağ kalım oranları



5.ÖZET

Amaç: Alloimmunizasyon nedeniyle anemi gelişen fetüslere yapılan intrauterin transfüzyonun (IUT) gebelik ve yenidoğan sonuçlarına olan etkisini ortaya koymak

Metod:Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji bölümünde alloimmunizasyona bağlı fetal anemi gelişen ve intrauterin kan transfüzyon yapılan gebelerin dosyaları retrospektif olarak tarandı.Çalışmaya sadece Rhesus (RH) alloimmunizasyonuna bağlı fetüste anemi oluşan gebeler dahil edildi. Rh dışı alloimmunizasyon,Parvovirus B19 enfeksiyonu, fetomaternal kanama (FMH), ikizden ikize transfüzyon sendromu(TTTS), ikiz anemi polistitemi sekansı nedeniyle anemi oluşan ve transfüzyon yapılan 18 gebe çalışmaya dahil edilmedi.Bu gebelerin yaşı,gravida,parite,kan grubu,indirekt coombs titresi, ilk transfüzyon haftası,transfüzyon miktarı,transfüzyon sayısı,transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin , transfüzyon öncesi ve sonrası hematokrit, orta serebral arterde pik sistolik akım hızı(MCA-PSV) ,hidrops durumu,işleme bağlı oluşan komplikasyonlar,doğum haftası,doğum kilosu,APGAR,yogun bakım ihtiyacı,yogun bakımda yatış süresi,yoğun bakımda verilen Exchange transfüzyon,fototerapi ve İVİG tedavisi sonuçlarına bakıldı.İntrauterin kan transfüzyonun gebelik ve yenidoğan üzerine olan etkisi değerlendirildi.

Bulgular:Çalışmaya dahil edilen 35 gebeye 116 IUT işlemi yapılmıştır.Perinatal sağkalım %91.4 olmuştur.İşleme bağlı komplikasyon %2.5 oranda izlendi.1 olguda fetal ölüm, 2 olguda neonatal ölüm izlendi.Çalışmaya dahil edilen fetüslerin ilk transfüzyondan önce %40'da hidrops bulguları vardı.İlk transfüzyon öncesi hidrops bulguları olan ve olmayan fetüsleri karşılaştırdığımızda sağ kalım %85.7 ve %95.2 olarak izlendi.

Sonuç:İUT işlemi deneyimli ellerde,yüksek rezolusyonlu ultrason eşliğinde,doğru teknikle, hastalığın erken aşamasında belirlenmesi ile işleme bağlı komplikasyonların düşük olduğu ,sağ kalımın yüksek olduğu güvenli işlemdir.

Anahtar kelime:İntrauterin transfüzyon,Rh alloimmunizasyon

6.ABSTRACT

Aim:The aim of our study to reveal the effect of intrauterine transfusion (IUT) on fetus and newborn outcomes in fetuses that develop anemia due to alloimmunization.

Methods: Between January 2015-December 2019, intrauterine transfusion was performed to fetuses who developed anemia due to alloimmunization at Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, and the files of these pregnant women were retrospectively screened. Only pregnant women with fetal anemia due to RH alloimmunization were included in the study. Intrauterine transfusion applied to 18 women due to non-Rh alloimmunization, Parvovirus B19 infection, fetomaternal hemorrhage (FMH), twin to twin transfusion syndrome (TTTS), twin anemia polystythemia sequence were not included in the study. The age of these pregnant women, gravida, parity, blood group, indirect coombs titer, first transfusion week, transfusion amount, transfusion number, hemoglobin before and after transfusion, hematocrit before and after transfusion, peak systolic flow rate in the middle cerebral artery (MCA-PSV), hydrops status, complications related to the procedure, birth week, birth weight, APGAR, need for intensive care, length of stay in intensive care, Exchange transfusion in intensive care, phototherapy and IVIG treatment results were examined. The effect of intrauterine blood transfusion on pregnancy and newborn was evaluated

Results: 116 IUT procedures were performed in 35 pregnant women included in the study. Perinatal survival was %91.4. Procedure related complications were observed at %2.5. Fetal death was observed in 1 case and neonatal death in 2 cases. The fetuses included in the study had hydrops findings in 40% before the first transfusion. When we compared fetuses with and without hydrops findings before the first transfusion, survival was 85.7% and 95.2%.

Conclusion: IUT procedure is a safe procedure in experienced hands, with high resolution ultrasound guidance, with the correct technique, early detection of the disease, and complications associated with the procedure are low and survival is high.

Key words:Intrauterine transfusion,Rh alloimmunization

7. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte RH(D) alloimmunizasyonu fetal anemi, hidrops, perinatal ölüm dahil önemli fetal morbiditeye neden oluyor. RH immunglobulin profilaksisi yapılmasına rağmen günümüzde perinatal morbidite gelişmiş ülkelerde %1, az gelişmiş ülkelerde %14'dür(1). Fetal aneminin tedavisinde intrauterin kan transfüzyonu uygulanmaktadır. İlk olarak Liley tarafından 1967 yılında intraperitoneal olarak intrauterin kan transfüzyonu yapıldı(2). 1980 yılında Rodeck ve arkadaşları fetoskopi eşliğinde intrauterin umbilikal venden kan transfüzyonu uyguladılar(3). 1980'li yılın ortalarından ultrason eşliğinde intravasküler transfüzyon işlemi geliştirildi. Özellikle batın içi asit oluşan fetüslerde peritoneal emilim bozulduğu için intravasküler transfüzyon intraperitoneal transfüzyondan daha etkilidir.

Intrauterin kan transfüzyonu uygulanan, Rh alloimmunizasyonu bağlı anemi oluşan fetüslerde sağ kalım %80.5-93.5 oranda izlenmektedir(4).

İmmunize olmuş fetüslerde aneminin saptanması immün hidrops fetalisin tedavisinde çok önemlidir. Amniosentez ve kordosentez gibi invaziv teknikler şiddetli anemini belirlemek için kullanılıyordu. Zimmermen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MCA-PSV değerinin anemik fetüslerde arttığı izlenmiştir(5). Günümüzde fetal aneminin belirlenmesinde %12 yanlış pozitif orana sahip noninvaziv yöntem olan MCA-PSV doppler ölçümü kullanılmaktadır(6).

Çalışmada amaç, alloimmunizasyon nedeniyle anemi gelişen fetüslere yapılan intrauterin transfüzyonun (IUT) gebelik ve yenidoğan sonuçlarına olan etkisini ortaya koymaktır.

8. GENEL BİLGİLER

8.1 Fetal anemi

Fetal anemi, nadir fakat çok ciddi bir durumdur. Fetal anemi, eritrositlerin parçalanması veya hemolizi, eritrosit üretiminin bozulması, hemoglobinopatiler, eritrosit membranı ve enzimatik bozukluk sonucu oluşabiliyor. Şiddetli fetal aneminin olduğu durumlarda intrauterin transfüzyon düşünülebilir. İnvaziv işlemin başarılı olması için altta yatan hastalık yani endikasyon hakkında bilgi çok önemlidir. Fetal hemoglobin (hb) değerinin ortalamasının 2 SD altında olması fetal anemi tanımlar (7). İmmün sebepler en sık kırmızı hücre alloimmunizasyonunu içerir (RBC), ardından Parvovirus B19 enfeksiyonu ve nadiren hemoglobinopatiler, fetomaternal kanama (FMH), TTTS, ikiz anemi polistemi sekansı fetal aneminin yaygın olan nedenleri arasındadır.

Tablo 1. Fetal anemi etiyolojisi (8).

İmmün	Anti-D, anti-K, anti-c Az yaygın antijenler (9)
Enfeksiyon	Parvovirus B19 Toxoplazmoz Sifiliz CMV
Kalıtımsal	Lizosomal depo hastalıkları (mukopolisakkaridoz tip VII, Niemann Pik, Gaucher hastalığı) Blachfan Diamond anemisi Fankoni anemisi Alfa talasemi Pirüvat kinaz eksikliği G-6-PD eksikliği Konjenital eritrosit membran bozuklukları (sferositoz ve elliptositoz)
Diğer sebepler	Anöploidi (10) TTTS, ikiz anemi polisitemi sekansı Fetomaternal kanama Maternal edinsel kırmızı hücre aplazisi Plasenta ve fetüsün tümör ve arteryovenöz malformasyonu (11, 12)

CMV: Sitomegalovirus, G-6-PD: Glikoz-6-Posfat Dehidrogenaz, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu

8.1.2 Parvovirus B 19 enfeksiyonu

İnsan parvovirüs B19, güçlü bir hematopoez inhibitörüdür ve eritroid soy hücrelerinin tutulumu yoluyla kemik iliği yetmezliğine neden olabilir. Parvovirüs B19 ile enfekte olan gebeliklerin %30-50'sinde dikey bulaşma gerçekleşir ve %1-2 oranında fetüsün enfeksiyonuna yol açar, bu da ciddi fetal morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Parvovirüs B19'dan etkilenen bir fetüs, ultrason muayenesinde (şiddetli) hidrops, hiperdinamik bir dolaşım ve kardiyomegali gibi anemi belirtileri gösterebilir. Her ne kadar parvovirüse bağlı fetal aneminin kendiliğinden düzelmesi tanımlanmış olsa da, zamanında IUT fetal anemiye düzeltebilir ve mortaliteyi azaltabilir(13). Çoğu durumda, tek bir transfüzyon iyileşmeye yol açacaktır. Fetal parvovirüs B19 enfeksiyonunda trombositopeni varlığı sıklıkla görülür ve intrauterin trombosit transfüzyonu nispeten güvenli bir şekilde yapılabilir, ancak hidropik fetüste aşırı sıvı yüklenmesi riski, fetal kanama komplikasyonlarının düşük insidansına karşı tartışmalıdır(14). Parvovirüse bağlı fetal anemi için IUT ile tedaviden sonra perinatal sağkalım %67-73 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, özellikle vakaların çoğunu oluşturan hidropik fetüslerde nörolojik hasar riski vardır. Bu, IUT'nun tercihen hidrops gelişmeden önce yapılması gerektiği önerisine yol açar. Gebe kadınlarda parvovirüs duyarlılığı veya enfeksiyonu için tarama programları olmadığından , çoğunlukla hidrops geliştikten sonra belirleniyor.

8.1.2 Fetomaternal hemoraji (FMH)

FMH, fetal kanın anne dolaşımına geçişi olarak tanımlanır ve hamilelikte ciddi nadir bir komplikasyondur. Masif FMH ciddi fetal anemiye yol açacaktır. Fetüste hidrops, hipovolemik şok ve ölüm gelişebilir. Bu gebeler sıklıkla azalmış veya eksik fetal hareketler nedeniyle kliniye başvuruyorlar. Kleihauer-Betke testi kanamanın miktarının tayininde, MCA-PSV doppler değerlendirmesi fetal aneminin tayininde kullanılıyor. IUT fetal anemiye düzeltir daha ileri gebelik haftasında doğumu sağlayabilir. Perinatal ölüm %31-50 arasında değişiyor(15, 16). FMH'ye bağlı şiddetli anemi sonrası sağ kalanların uzun vadeli sonuçları iyi bilinmemektedir, ancak nörolojik sekellerin olduğu izlenmiştir (16). Almeida ve Bowman 15 FMH hastasının nörolojik sonucunu değerlendirmiş, bir bebeğe 6 yaşında serebral palsi tanısı konulmuştur(17). Olumsuz sonuç, doğumda hemoglobin değeri ile Kleihauer Betke testi ile hesaplanan tahmini kanama hacminden daha iyi sonuç veriyor. FMH, seri intrauterin transfüzyonlarla yönetilerek sonuçlar hidrops çözülmesinden ve canlı doğumdan intrauterin fetal ölüme kadar değişiyor(18, 19).

8.1.3 İkiz anemi-polisitemi sekansı (TAPS)

Monokoryonik ikiz gebeliklerde vasküler anastomozların iletilmesine bağlı fetofetal transfüzyon, verici ikizde fetal anemi ve alıcıda polisitemiye neden olabilir. TAPS, monokoryonik ikiz gebeliklerinin% 3-5'inde ve lazer cerrahisi ile tedavi edilen ikizden ikize

transfüzyon sendromu vakalarının % 13'ünde kendiliğinden ortaya çıkar. TAPS, ikizden ikize transfüzyon sendromunda (TTTS) görüldüğü gibi oligo-polihidramnios belirtileri olmadan donörde anemiye ve alıcıda polisitemiye yol açar. TAPS için IUT, lazer cerrahisi, elektif doğum ve beklenme yönetimi dahil olmak üzere çeşitli yönetimler vardır. IUT tedavisi donör ikiz anemisini düzeltmeye yardımcı olabilir, ancak potansiyel olarak pletrik ikiz ikiz durumunu kötüleştirebilir (20, 21). Bu nedenle, alıcı ikizde bir değişim transfüzyonu ile donöre IUT kombinasyonu düşünülebilir(22). TAPS'ın en iyi yönetimi henüz belirlenmemiştir. TAPS'taki uzun dönemli nörogelişimsel sonuç ile ilgili takip verileri bulunmamaktadır. TAPS, monokoryonik ikizlerin % 3-5'inde veya vakaların % 2-16'sında TTTS için lazer tedavisinden sonra kendiliğinden oluşa biliyor(23).

8.1.4 Plasental ve fetal tümörler

Plasental koryoanjiyom plasentanin vasküler tümörü olup , gebeliklerin yaklaşık % 1'inde görülüyor. Tümörlerin çoğu küçük ve asemptomatiktir. Büyük koryoanjiyomlar klinik olarak önemlidir ve fetal anemi, hidrops ve fetal ölüm gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Koryoanjinomun vasküler ağında fetal eritrositlerin sıkışması ve yok edilmesi nedeniyle mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve artmış eritropozise rağmen fetüsün koryoanjiyomun intravasküler boşluğunda ekstrakorporal bir fetal kan havuzundan dolayı genişlemiş fetoplasental intravasküler hacmi telafi etmek için yeterli eritrosit üretememesi nedeniyle fetal anemi oluşuyor(24). Fetal sakroksigeal tümörler ayrıca sekonder yüksek debili kalp yetmezliği, hidrops ve fetal anemi ile sonuçlanabilir(18). Fetal sakroksigeal teratom, tümördeki kanama veya hemoliz nedeniyle anemiye yol açabiliyor ve kötü sağkalım ile bağlantılıdır.

8.1.5 Fetal aneminin nadir nedenleri

α -talasemiye bağlı şiddetli fetal anemiye tedavi etmek için nadir de olsa IUT kullanılmıştır(25). Homozigot α -talasemi olan bir fetüste bir gen kusuru vardır ve normal fetal hemoglobin üretemeyip , Hgb Bart üretilir. Bart'ın fetal hidropsları genelde ekstrauterin yaşamla uyumsuz olmuştur. Doğum öncesi tanı ve IUT tedavisi ile hayatta kalan bazı hastalar olmuş, ancak uzun süreli sağkalım yenidoğan kırmızı hücre transfüzyonlarına ve daha sonra kemik iliği nakline bağlıdır (25, 26).

8.2 RH ALLOİMMUNİZASYON

Günümüzde RH(D) imunglobulin profilaksi yapılmasına rağmen kırmızı hücre alloimmunizasyonu oluşabiliyor. Bu bilinmeyen fetomaternal kanamanın olması, yeterli dozda profilaksinin yapılmaması ,diğer eritrosit antijenlerine karşı profilaksinin olmaması ile ilgilidir (18).

Fetüste babadan geçen herhangi bir fetal kan grubu faktörü, annede bulunmadığında, antepartum veya intrapartum fetal-maternal kanama annede immün reaksiyon gelişmesine sebep olabiliyor.İmmun reaksiyon kan transfüzyonu sonucu da gelişebilir. Maternal antikorların oluşumu (alloimmünizasyon) bu antikorların değişken miktarlarda transplasental olarak fetal dolaşıma geçmesine neden olabilir. Antijenisite derecesine, antikor tipi ve miktarına bağlı olarak bu transplasental geçiş fetüs ve yenidoğanda hemolitik hastalığa neden olabiliyor.Tedavi edilmemiş alloimmünizasyon perinatal mortalite ve morbiditeye sebep ola biliyor.Bir kan grubu sistemi, tek bir gen lokusunda kontrol edilen bir veya daha fazla antijenden veya aralarında çok az gözlenen veya hiç gözlemlenmeyen rekombinasyona sahip iki veya daha fazla birbirine bağlı homolog gen tarafından oluşur.

36 insan kan grubu sistemi ve bu sisteme ait 346 antijen ULUSLARASI KAN TRANSFÜZYONU DERNEĞİ tarafından tanımlanmaktadır (27).

ABO kan grubu sisteminden sonra en önemlisi RH sistemidir. 1940 yılında, Landsteiner ve Wiener, rhesus maymunlarına karşı oluşturulan tavşan serumunun,insan serum örneklerinin % 85'ini aglütine ettiğini bulmuşlar ve bu seruma 'RH faktör' veya 'Coombs serumu'adı verilmiştir. Aglütine olan eritrositler, RH (+) olarak tanımlanmıştır. Bunun ardından Rh kan grupları tanımlanmıştır(28) .

RH kan grubu sistemi polimorfik olup, 49 antijenden oluşmuştur.Bunların arasında beş antijen D,C,c,E ve e en önemlisidir(29). d antijeni yoktur. Küçük harf "d", D antijeninin bulunmadığını gösterir.

RH alloimmünizasyon olgularının çoğu D antijen uyumsuzluğu sonucunda oluşur. Bir bireyin RH(D) durumu ABO tipinden sonra eritrositlerin üzerinde RH(D) proteinin varlığı veya yokluğu ile pozitif ve ya negatif olarak bildirilir. RH kan grubu sistemi iki şekilde isimlendirilir:biri Ronald Fişer ve RR.Race ,diğeri Weiner tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde daha yaygın olarak Fisher-Race sistemi kullanılmaktadır ve Fisher-Race sınıflaması, her birinde 2 major allel bulunan 3 genetik lokus olduğunu varsayar(30).

RH antijenleri 1.kromozomun kısa kolu üzerinde birbiri ile bağlantılı olan RHD ve RHCE geni ile kodlanıyorlar(31).RHD tek immün özgüllüğü üreten gen (anti-D),RHCE çoklu spesifikliye sahip gendir(anti-C,anti-c,anti-E,anti-e).

D-negatif fenotip prevalansı populyasyonlar arasında farklıdır.Avrupada İspanyada %29,İngilterede %18,Afrikada Fasda %28,Asyada Türkiyede %13,İranda %8.7 oranda görülmektedir(32).

8.2.1 RH(D) Alloimmunizasyonun Patofizyolojisi

RH(D) alloimmunizasyonun olması için:

1. Anne RH(D) (-), fetüs RH(D) (+), 2. Yeterli immün yanıt oluşturacak miktarda RH D(+) antijeni anne dolaşımında olması gerekiyor, 3. Anne D antijeni taşıyan eritrositlere anti-D antikorları oluşturabilimelidir.

ABO kan grubu uyumlu, RH(-) kadınların %16'sı her gebelikte duyarlı hale geliyor (33). ABO uyumsuzluğu olan RH alloimmunizasyon olgularda, RH immunizasyonu % 1-2 civarındadır(34).

Gebe kaldıktan 38 gün sonra RH(D) antijenleri eritrositler üzerinde görülüyor(35). Akım sitometrinin yapıldığı çalışmalarda az miktarda yani 0.1 mL fetal eritrositlerin tüm gebeliklerde anne dolaşımına geçtiği gösterilmiştir(36). Gebelik haftası arttıkça fetomaternal kanama miktarı ve sıklığı artıp doğum anında en yüksek olduğu gösterilmiştir(37). RH alloimmunizasyonun yaklaşık %1-2'si antepartum fetomaternal kanama sonucunda oluşuyor(38). Fetomaternal kanamanın hastaların %7'sinde ilk üç ay'da, %16'sında ikinci üç ay'da ve %29'da üçüncü üç ay'da olduğu görülmüştür(39).

İmmün yanıtın oluşmasını etkileyen faktörler vardır : Fetomaternal kanamanın miktarı, sıklığı, ABO uyumsuzluk durumu (40), immünglobulin G (İgG) antikor tipi bu antikorum glikolizasyon derecesi, fetal dalağın fonksiyonel olarak olgunluğu, Fc reseptörlerin polimorfizmi, maternal insan lökosit antijeni(HLA) durumu(41).

RH alloimmunizasyonda ilk fetomaternal kanamada primer immün yanıt zayıftır. Oluşan immünglobulin M(İgM) plasentadan geçmiyor. Sekonder immün yanıt az miktarda eritrosit ile oluşuyor. İgG tipde antikor oluşmuş oluyor. Oluşan özellikle İgG antikorları plasentadan geçerek fetal D antijeni taşıyan eritrositleri hemoliz ediyor. Hemoliz sonucu fetal anemi gelişiyor ve retikuloendotelial sistem (RES) aktifleşiyor. Anemi nedeniyle oluşan hipoksi ve asidoz medüller ve ekstraparankimaller hematopoiesi aktifleştiriyor. Hiperdinamik kan dolaşımı nedeniyle kalpte yüklenme bulguları ve bir müddet sonra kardiyomegali gelişiyor. Hemoliz sonucu oluşan asidozu kompanse etmek için 2,3 difosfoglisarat miktarında artış oluyor. Bu durumda hepatosplenomegali ve portal hipertansiyon gelişiyor. Hepatik protein sentezinin azalması ile asit, ciltte ödem, hidrotoraks, plasentamegali yani immün hidrops fetalis tablosu oluşuyor(42). Artmış kan dolaşımı glomerüler filtrasyon hızını artırarak polihidramnioza neden oluyor. Plasentamegali fetomaternal kan akımını bir müddet sonra bozuyor. Hidropsun erken bulguları asit, plasental kalınlaşma, hepatomegali ve daha sonra perikardiyal effüzyon , cilt ödemi ve ilerleyen dönemde plevral effüzyon artışı görülüyor. Bazı ciddi hidropslu anemik fetüslerde oligohidramnion da görülebilir(18).

Alloimmunizasyona neden olan durumlar: doğum, indüklenmiş abortlar, spontan abort, küretaj, ektopik gebelik, parsiyel molar gebelik, kordosentez, koryon villus örnekleme, perkutan fetal girişimler, eksternal sefalik versiyon, dekolman plasenta, manuel helas, antenatal kanama, maternal abdominal travma, RHD pozitif kişinin enjektörü

ile enjeksiyon yapılırsa, RHD pozitif kanın yanlışlıkla transfüzyonu (43) ve D uyumsuzluğu olan allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonudur(44).Fetomaternal kanamanın erken prediktörleri büyük ölçüde bilinmiyor ve vakaların %80'inden fazlasında sebep tespit edilememektedir.

8.2.2 Alloimmunize olmuş gebeliğin yönetimi

Yönetim ilk gebelikle sonraki gebelikler arasında farklıdır.İlk gebelikde oluşan anti-D titresi düşüktür ve ikinci ,üçüncü trimesterde immunize olmayabilir veya olabilir.Sonraki gebelikte erken haftada fetal anemi gelişebilir ve daha şiddetli olabilir.Her gebelikte ilk prenatal vizitte ABO kan grubu ve Rh(D) tipi tayin edilmelidir.Rh negatif kişilere indirect Coombs (IDC)yapılarak oluşan antikor miktarına titraj olarak bakılması gerekiyor.İlk taramada antikor negatif olan ve sonrasında immunize olmayan gebelere tekrar 28. haftada ve doğumda antikor taraması yapılmalıdır(34, 45).İDC testinde ilk aşama D pozitif eritrositlerin anne plazması ile inkübasyonudur.Anti-D antikoruna varsa eritrositlere yapışacaktır.Bu eritrositler yıkanıp Coombs serumu ile suspansiyon halini alır.Antikorlarla kaplı eritrositler anti human globulin ile aglütine olur ve indirect Coombs testi pozitif sonuçlanmış olur.Son birkaç hafta içinde yapılan anti-D immunglobulin yalnız pozitif sonuç verebilir.Anti-D immunglobulinin yarılama ömrü 24 gündür. Profilaktik anti-D immunglobulin yapılan gebelerde antikor titresi düşük (≤ 4) olacaktır(46).Yüksek titre alloimmunizasyonun olduğunu gösterir.Kritik değeri Avrupa ve İngiltere uluslararası standartları baz alarak 15 internasyonel ünite İÜ/mL, yani 1:16-1:32 arasındaki titre olarak değerlendiriyor(47).Kritik titre eritroblastozis fetalis ve fetüste hidrops riskini oluşturan değerdir. İlk gebelikde alloimmunizasyon gelişmiş ise titre kritik seviyenin altında ise ayda bir kez,titre artmaya devam ederse iki haftada bir kontrol edilmeli,kritik seviyeye ulaşırsa fetal anemi açısından ileri araştırma gerekir(48).Kritik seviyede yakalanan titrenin tekrar bakılmasına gerek yoktur,yüksek titre aneminin şiddetini göstermiyor ve titre farklı merkezlerde farklı sonuçlandığı için takibinin aynı merkezde yapılması uygundur.Daha önceki gebeliğinde etkilenmiş fetüs veya yenidoğanı olan annenin sonraki gebeliğinde fetal takip amaçlı seri titre takibi önerilmiyor(49). Bu hastalara erken haftalarda fetal kan grubu tayini (cfDNA) ve 16-18. haftadan itibaren MCA-PSV takibi önerilmektedir.

Alloimmunize bir hastanın gebeliğinde yapılacak işlemlerden biri de paternal eritrosit antijen durumunun belirlenmesidir.RH(D) alloimmunizasyonda D pozitif antijeni olan baba homozigot ise tüm çocuklar RH pozitif olacaktır,eğer baba heterozigot ise doğan çocuklar %50 pozitif olup anemi açısından risk taşıyacaktır.

Paternal genotip heterozigot veya bilinmiyorsa fetal antijen tipi belirlenmelidir.2 mL amnion sıvı ile polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ile fetal kan grubu tayin edilebilir(50).RHD için amniosentezin sensitivitesi %98.7,spesifitesi %100'dür(51).Koryon villus örnekleme ile de bu işlem yapılabilir,fakat fetomaternal hemarajiyi artırdığı için önerilmemektedir(52).Rh negatif fetüs için ileri tetkik önerilmeyebilir.Yanlış negatif oranı %1-3 olsa da periodik noninvaziv değerlendirme ile takip edilebilir(51).Heterozigot bir baba

olduğunda fetal RHD tipini belirlemedeki son yöntemlerden biri anne kanından serbest DNA bakılmasıdır(53).Yapılan çalışmalarda cfDNA'nın 38 günlük gebenin kanında olduğu gösterilmiştir. Avrupa ve İngiltere fetal RhD genotipini belirlemek için noninvaziv olan cfDNA'nı yaygın olarak kullanıyor.cfDNA gebelik haftası arttıkça kandaki miktarı artıyor ,bundan dolayı test 11 haftalık gebelikden sonra yapılması öneriliyor(54).

8.3 FETAL ANEMİNİN TAYİNİ

Fetal hemoglobin (Hb) değerleri hamilelik sırasında kademeli olarak artıyor. Anemi gebelik haftasına bağlı hemoglobinin sapma derecesi veya gebelik haftasına göre multiples of the median (MoM) değerleri kullanılarak belirleniyor(55, 56). Fetal hemoglobin kadar güvenli olan diğer yöntem fetal hematokritin (hct) %30 'dan az olmasıdır(57). Hgb açığı > 7g /dL olana kadar veya mutlak Hgb değeri <5 g / dL olana kadar hidrops bulguları tipik olarak gelişmiyor(58) .

8.3.1 Orta serebral arter(MCA) doppleri

Fetal aneminin noninvaziv tayini için bir çok ultrason parametreleri kullanılmıştır.Hidrops ultrasonla çok kolay anlaşılan bulgudur fakat gebelik haftasına göre normal değer 7 gr/dL altında olduğunda oluşuyor ve fetal aneminin ilerleyen dönemde oluşan bir bulgudur(59).Antikor titresi kritik seviyeye ulaşan ve aşan gebelerde noninvaziv yaklaşım olan MCA tepe sistolik akım hızının(PSV) doppler değerlendirmesi anemik fetüsü belirleye bileceği önerildi(7).Bu çalışmada gebelik haftasına göre median değer(MOM) 1.5 katından fazla olması orta ve şiddetli anemiye göstermiş oldu.MCA sistolik akım hızının artması fetal kanda hemoglobin değerinin azalması, viskositenin azalması ve kardiyak debinin artmasına bağlıdır(60).Yapılan derlemede şiddetli anemiye belirlemede MCA-PSV doppler ölçümünün tarama testi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir(6).MCA-PSV ölçümü orta ve şiddetli anemi için aynı yazarlar tarafından %100 duyarlılığa ve hidrops durumuna bakılmaksızın %12 yanlış pozitif olabileceği gösterilmiştir.

İlk gebelikde alloimmunizasyon olursa gebeliğin ilk yarısında şiddetli anemi gelişmeyeceği için MCA-PSV 20 haftadan sonra bakılır. 35. gebelik haftasından sonra MCA PSV'nin yanlış pozitif oranı yüksektir(61). Gebelik haftası arttıkça MCA-PSV artıyor.Bu sonuçlar gebelik haftası için ayarlanmıştır.cm/sn MOM'a dönüştürülmüştür.Gebelik haftası için MCA-PSV>1.5 olduğunda yanlış pozitif olmaması için,kesin tanı kordosentezle kan örneği alınıp hb ve hematokrit (hct) değerlerine bakılması gerekir. Muayeneler için aralıklar belli olmamakla birlikte ortalama bir veya iki hafta aralıkla yapılması önerilmektedir(7).Değer 1,5 MOM değerine yaklaştıkça muayene aralıklarının kısaltılması

gerekiyor.Önceki gebeliğinde fetal anemi gelişmiş gebeye 16-18 gebelik haftasından itibaren MCA-PSV bakılmalıdır.

8.3.2 MCA-PSV ölçme tekniği

MCA-PSV ölçme tekniği önemlidir.MCA Willis halkasının önemli dalı olup kafatasında sfenoid kanatlara dayanarak yatay ilerler ve sonra yukarı kıvrılarak silvian fissürün içinde ilerler.Dalları serebral hemisifere giden kanın %80 kadarını sağlar(62).MCA doppler bakarken fetal beyin aksiyel kesitte bipariyetal çap düzlemde sfenoid kemiğin ön kanadı bulunur.MCA damarını bulmak için color doppler kullanılır.Ölçüm proba yakın proksimal segmentde başlangıçtan 2 mm proksimalde alınır.MCA'in proksimal ve distal segmentleri arasında kan akış hızı ve vasküler impedans bakımından fark vardır(63).İnsonasyon açısı sıfır derece veya sıfıra yakın olmalıdır.Fetal hareket durumunda açı düzeltilmesi yapılabilir (64).Doppler inceleme fetal nefes alma ve hareket yokluğunda 3-5 kardiyak siklus boyunca uygulanmalıdır(65).En az bir fetüste 3 kez ölçüm yapılmalı ve en yüksek MCV-PSV değeri seçilmelidir.Bu işlem 5-10 dakikalık bir sürede yapılıyor.Kullanılan transduser fetal kafaya basınç yapmamalıdır.Aksi takdirde impedans artışına ve diyastol sonu akımın yok olmasına sebep olur.

8.3.3 Amniyotik mayide bilirubin düzeyi(Delta OD450)

Fetal anemini belirlemenin diğer yolu amniosentez ile amniyotik mayide bilirubin seviyesine bakmaktır. Biliurubin amniyotik mayide fetal pulmoner ve trakeyal sıvılardan türetiliyor(66).Fakat bu işlemin invaziv olması ve MCA doppler ölçümünün daha duyarlı ve spesifik olması nedeniyle artık delta OD450 testi kullanılmamaktadır(67).

8.4 PROFİLAKSİ

Anti-D immunglobulin kullanımı alloimmunizasyonu önemli ölçüde azaltmaktadır.Anti-D immunglobulin,D pozitif antijenlere karşı oluşan İgG antikorları için seçilen havuzlanmış plazmadan hazırlanıyor.RH-D negatif gebeler ilk prenatal vizitte mutlaka anti-D antikorları için taranmalıdır.İDC testi negatif olan bu gebeler tekrar 28. haftada taranıp profilaksi yapılmalıdır.Anti-D immunglobulin bulunmadan önce yapılan çalışmada Rh-D negatif gebelerin 2 Rh-D pozitif bebek doğurduktan sonra %16 oranda alloimmunize olmuşlar (68).Doğumdan sonra tek doz anti-D immunglobulin uygulanması

bu oranı %1-2 ve üçüncü trimesterde ilave tekrar uygulanması ise %0.1-0.3' e düşürdü(69, 70).Serum seviyesi en yüksek intravenöz uygulamada,daha sonra intramusküler uygulamada oluyor .Fakat 2 uygulama sonrası ilacın yarılama ömrü aynı olup 24 gündür.Profilaksi uygulamadan sonraki birkaç hafta içinde çoğu gebede düşük titre (≤ 4) görülüyor(46),az bir kısımda 180 gün kadar görülmüştür(71).Yüksek titre alloimmunizasyonun olduğunu gösterir.Yapılan bir çalışmada 34. gebelik haftasında anti-D immunglobulin uygulanan yenidoğanların %20'de direkt Coombs testi pozitif çıkmış ve bunun olumsuz klinik etkisi görülmemiştir(72).

Anti-D immunglobulin kullandıktan sonra alerjik,anafilaktik reaksiyonlar olabilir.Bu ürünü hazırlarken hepatit B,parvovirus B19 ,insan immun yetmezlik virüsü,hepatit C virüsüne karşı antikorlar test ediliyor.Hazırlanan immunglobulinlerin çoğu ilk Chon soğuk etanol fraksiyonlanması sonrasında viral boşluk ultrafiltrasyondan geçirilir.Bu işlem sonrası yukarıda bahsedilen viral partiküllerin çoğu giderilmektedir .Bu yöntemle hazırlanan (Hiper RHO S/D ,RhoGAM ,BayRho-D)isimli immunglobulinler intramusküler uygulanmalıdır.Çünkü üründe az miktarda olan ig A ve viral partiküller hipersensivite ve anafilaktik reaksiyona sebep olabilir.Bazı immunglobulinler iyon kromatografisi izolasyonu ile hazırlandığı için hem intravenöz hem intramusküler uygulanabilir.Bunlardan Rhophilac,WinRho SDF gösterilebilir.

Tek doz 300 mikrogram(mcg) anti- D immunglobulin 15 mililitre(mL) D pozitif eritrosit veya 30 mL fetal D pozitif kanın oluşturacağı immun yanıtı baskılaması için yeterlidir. 1mikrogram=5 internasyonal ünite. 2.5 mL D pozitif eritrosit veya 5 mL fetal D pozitif kanın oluşturacağı immun yanıtı baskılamak için ise 50 mcg immunglobulin yeterlidir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği (ACOG) Rh(D) negatif gebelerde anti-D antikorları negatif ve fetus Rh(D) pozitif ise 28. gebelik haftasında,yenidoğanının doğumundan sonra ve fetomaternal kanama durumunda immunglobulin yapılmasını öneriyor.D negatif gebelerde D negatif fetus olduğunda immunglobuline gerek yoktur.ACOG profilaksi yapmak için rutin olarak cfDNA destinini yapılmasını önermemektedir.cfDNA'ın yanlış negatif sonucu Rh alloimmunizasyonunu artırabilir.Profilaksi olarak tek doz 300 mcg anti-D immunglobulin 28. haftada yapılması öneriliyor.Doğum sonrasında anne duyarlaşmamışsa ve doğan bebek D pozitif ise 72 saat içinde immunglobulin yapılması öneriliyor. Gebe 40 hafta olmuşsa ve doğum yapmamışsa ek doz önerilmiyor(73).

Fakat bazı yazarlar tarafından 28 . haftasında profilaksi yapıp 40+3 hafta olmuş gebelerde antikor düzeylerinde azalmaya bağlı nadir de olsa alloimmunizasyon olabileceği gösterilmiştir(74).

Doğum sonrası anti-D immunglobulin yapılması unutulmuş hastalara en kısa sürede 28 gün içinde verilmesi öneriliyor(75).

Bazı ülkeler profilaksiyi 2 doz olarak yapıyor.Örnek olarak Birleşik Krallık 28 ve 34. haftada 100 mcg anti-D immunglobulin uyguluyor.Kanada 28 ve 34. haftalarda 100 ve 120 mcg uyguluyor(75).

Fetomaternal kanamanın olduğu durumlarda : indüklenmiş abortlar, spontan abort, küretaj, ektopik gebelik, parsiyel molar gebelik, kordosentez, koryon villus örnekleme, perkutan fetal girişimler, eksternal sefalik versiyon, dekolman plasenta, manuel halas, antenatal kanama, maternal abdominal travmada alloimmunizasyon olabileceği için profilaktik immunglobulin öneriliyor(75).Gebe kaldıktan 38 gün sonra (yani 7+3 gün) fetal Rh antijeni görüldüğü için bu dönemde sonra fetomaternal kanama durumunda alloimmunizasyon olabilir (35).Bu durumda ilk trimesterde fetomaternal kanama miktarı düşük olduğu için 50 mcg yeterli olabilir.Standart doz 300 mcg verilmesinde bir zarar yoktur.İkinci ve üçüncü trimesterde olan kanama durumunda standart 300 mcg anti-D immunglobulin öneriliyor(76).

Profilaksi alan kronik fetomaternal kanama durumunda 3 hafta arayla İDC testi yapılıyor(73).Pozitif ise anti-D immunglobulinin hala mevcut olduğunu gösteriyor,negatif ise fetomaternal kanamanın miktarını belirlemek için test yapılır ve 300 mcg immunglobulin uygulanır.Test sonucuna göre gerekirse ek doz verilir.Doğumdan önce 3 haftadan kısa sürede, 28.haftada veya fetomaternal kanama nedeniyle immunglobulin uygulanmışsa doğum anında aşırı fetomaternal kanama yoksa immunglobulin uygulanmasına gerek yok .

Doğumda 20-30 mL'den fazla fetomaternal kanama insidansının 200 ila 300 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir.Doğum sonrasında yeterli miktarda anti-D immunglobulin alındığını belirlemek için aşırı fetomaternal kanama açısından test edilmesi öneriliyor.İlk aşamada Rozet testi yapılıyor.Negatif ise standart doz immunglobulin yapılıyor.Pozitif ise kanamanın yüzde olarak miktarını belirlemek için Kleihauer-Betke testi yapılıyor.Sonuçta göre uygulanacak immunglobulin dozu belirleniyor.

8.5 FETÜS VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE İNTRAUTERİN KAN TRANSFÜZYONU

İntrauterin kan transfüzyonu fikri ilk olarak Afrikalı orak hücreli anemi hastalığı olan çocuklara intraperitoneal eritrosit suspansiyonu verilmesi zamanı eritrositlerin kan dolaşımına geçerek anemiyi düzeltmesi fikrinden yola çıkarak ciddi anemik fetüslerin tedavisinde intraperitoneal (İPT) kan transfüzyonunun faydalı olacağı düşünülerek ortaya koyuldu.İlk IPT William Liley tarafından uygulandı(2).Rodeck ve arkadaşları 1980'li yıllarda fetoskopi eşliğinde intravenöz İUT tekniğini uyguladılar(3).1980'lerin ortalarından beri ultrasonografi eşliğinde intrauterin transfüzyon işlemi geliştirildi.İPT ile intravasküler transfüzyonu (İVT) karşılaştırdığında özellikle fetal batında asit olduğunda peritoneal emilimin çok düşük olduğu görüldü.Günümüzde anti-D immunglobulin kullanılmasına rağmen Rh alloimmunizasyonu fetal aneminin önemli nedenlerindendir.İUT tedavisi fetal anemiye sebep olan Rh alloimmunizasyonu,parvovirus B19, homozigot alfa talasemi, kronik fetomaternal kanamanın tedavisinde kullanılmaktadır.

8.5.1 Hasta seçimi

İVT 18-35 gebelik haftasında uygulanmaktadır.18 haftanın altında anatomik yapıların küçük olması yapılacak işlemi zorlaştırıyor ,aynı zamanda 35 haftanın üzeri gebelikde İUT tedavisi doğumdan sonra yapılacak transfüzyondan daha riskli olduğu kabul ediliyor(77).

Fetal hb seviyesi normalde 17.gebelik haftasında 10-11 gr/dL' den termde 14-15 gr/dL' e yükselir(78).MCA PSV ≥ 1.5 MOM olduğunda hb/hct değerini anlamak için intrauterin fetal kan örneği alınması gerekiyor ,gestasyonel haftaya göre hb değeri 2 standart deviasyonun altında olduğu durumda İUT uygulanması gerekiyor.İUT'nun şiddetli anemi (fetal hgb değerinin gebelik haftasına göre olması gereken ortalama hgb değerinin 7 gr/dL altında olması(79)) veya hidrops bulguları (fetal hb değerinin 5 gr/dL altında olması (7))gelişmeden orta düzeyde azalmış hgb miktarı durumunda yapılması fetüs için daha faydalı olduğu görülmüştür.Intrauterin transfüzyon için sınır hct değeri %30 'dur(80).

8.5.2 Transfüzyon yapılacak kanın hazırlanması

Eritrosit suspansiyonu hazırlanırken ,donor seçimi için yapılan testler İUT için de aynısı yapılıyor. Ek olarak Rh(D) alloimmunizasyonu durumunda donör kanı sıfır Rh D negatif olmalıdır.Donör CMV antikorları açısından negatif olmalı fakat negatif olan donör bulunamazsa pozitif olan verilebilir.Verilecek kan anne ile crossmatch uyumlu olması gerekiyor.Donörler hb S negatifliği açısından test edilmelidir.Hazırlanan kan lökositden filtre edilmeli ve içerisindeki 2-3 difosfogliseratın azalmaması için hazırlanan kan taze olarak yani 7 gün içinde kullanılmalıdır.Graft versus host reaksiyonunun oluşmaması için 25 Gy gamma ışınları ile donör torbası ışınlaması öneriliyor. Kan yıkanıp,sıkı paketlenerek hct değeri yükseltiliyor ve fetüse uygulanacak kanın miktarı bunun sayesinde az olmuş oluyor (81).Duffy ,S antijeni,Kidd gibi eritrosit antijenlerine karşı antikor oluşabileceği için bazı merkezler kanda bu antijenleri kontrol ediyorlar(82).

Transfüzyona bağlı olarak %25 gebede ek antikor oluşabilir. Otolog transfüzyon ile ek antikor riski yoktur. Otolog transfüzyon için anne hgb > 12.5 g/dL olmalıdır.Otolog transfüzyonda viral enfeksiyon daha azdır.Eritrositlerin ömrü daha uzun olup , bu da tedavi için gerekli toplam IUT sayısını azaltacaktır. Anneden alınan kan 2 ye bölünüp 42 gün saklanabilir. Anti-D antikorların azaltılması için tekrar tekrar yıkanmalıdır. Graft versus host hastalığını engellemek için lökodepleksiyon ve irradiasyon gereklidir. HLA anne ve fetusta pek çok lokusta ortaktır ve bu durum, Graft versus host hastalığı riskini arttırır. HLA uyumsuzluğunda alıcının immün sistemi donör lenfositlerini algılayarak yıkımını sağlayabilir.

8.5.3 İşlem

26. gebelik haftasından sonra yapılacak ilk işlem den 48 saat önce acil sezeryan durumu olabileceği için kortikosteroid yapılmalıdır. Bazı merkezler işlem den önce birinci kuşak sefalosporinleri profilaktik olarak uyguluyorlar. İUT işlemi intraperitoneal, intravasküler intrakardiyak olarak verilebilir. Kardiyak transfüzyon ciddi komplikasyon nedeniyle nadiren tercih ediliyor(83).

Intraperitoneal transfüzyon periton boşluğundan sıvı ve hücrelerin subdiafragmatik lenfatik ve torasik duktusa emilimine dayanıyor. Hidropslu fetüslerde bu lenfatik sistemde olan tıkanıklık sonucu emilim azalıyor. Bundan dolayı şiddetli anemi durumunda intraperitoneal transfüzyondan fayda az görülüyor. Hidropslu ve hidropsu olmayan fetüslere uygulanan intravenöz ve intraperitoneal transfüzyon karşılaştırıldığında intravenöz transfüzyonun hidropsu fetüslerde sağkalım oranını iki kat artırdığı görülmüştür(84). Gestasyonel haftanın küçük olduğu ve fetal pozisyon dan dolayı vasküler erişim zor olduğunda peritoneal transfüzyon tercih edilebilir (85).

Intravasküler fetal transfüzyon hidropslu fetüslerde daha yüksek sağ kalım nedeniyle intraperitoneal transfüzyona tercih ediliyor(84). Umbilikal arterde musküler spazm nedeniyle fetüste oluşan bradikardi insidansı daha yüksektir(86). Intravenöz transfüzyon için umbilikal vene ulaşım daha kolay ve güvenli olduğu için tercih edilmektedir. Kordun plasentaya insersiyon yeri veya intrahepatik kısım transfüzyon için uygundur. Umbilikal venin göbek kordonun serbest yüzen bölümünde veya fetal göbek çevresine yakın yerden manipulasyonu fetal bradikardi yapabiliyor ve aynı zamanda serbest yüzen kısmın penetrasyonu durumunda kolayca uzaklaşabiliyor(87, 88). Kordun plasentaya insersiyon yerinde hareket az olduğundan tercih edilebilir(89).

Plasentanın posterior yerleşimi nedeniyle veya fetal pozisyon ile ilgili olarak plasental insersiyon yerine ulaşamazsa umbilikal venin intrahepatik kısmından transfüzyon yapılabilir. İntrahepatik transfüzyonda yanlışlıkla arterial damardan ponksiyon olmadığı için bradikardi oluşmuyor ve damardan dışarı akan kan peritonla geri emiliyor(90). Dezavantajı, plasental insersiyon yerinden farklı olarak intrahepatik kısımdan transfüzyonda fetüsün acı duyması ve bu sırada noradrenalin, kortizol, beta endorfinler fetüste artmış olmasıdır(91). Fetüsün hareketi sonucu çıkmış iğne fetal organlara ciddi hasar verebilir. Bu durumun olmaması için fetal paralizi yapılması öneriliyor(87).

İşlem aseptik şartlarda 20-22 gauge iğne kullanılarak ultrason eşliğinde yapılıyor. Ponksiyon için kordun plasentaya insersiyon yerinde hareket az olduğundan tercih edilebilir(89). Ponksiyon yapılacak yere işlem öncesi lokal anestetik uygulanıyor. Umbilikal vene ulaştıktan sonra hb/hct değerine bakmak için örnek alınıyor. İğnenin ucunda kan akışı görülmezse Wharton jölesinde iğnenin ucu olabilir. Bu durumda iğnenin ucu damara girecek şekilde tekrar ayarlanabilir. Anemi doğrulandığında, yani hb değeri 2 SD altında olduğunda ve hct %30'un altında olduğunda transfüzyon yapılıyor. Normalde 17. Gebelik haftasında hct %37±4 olup, termde % 43±7'e yükseliyor (78). 24 haftadan büyük fetüslerde hedef hct %40-50 olması gerekiyor (8). Hedef hct'in suprafizyolojik değere(%50-65) ulaşmaktan

kaçınılmalıdır, artan viskozite ciddi komplikasyonlara neden olabilir(92). 24 haftanın altında hct %25'den fazla artmamalıdır.Hct'i normal sınıra getirmek için işlemden sonra 48 saat içinde ikinci transfüzyon yapılabilir(93).Yedi ile on gün içinde üçüncü transfüzyon planlanlanır.Fetal hareketi azaltmak için veküronyum veya atraküryum besilat verilerek fetal paralizi yapılabilir.

Transfüze edilecek kan 20 mL enjektöre alınır,iğneyi hareket ettirmemek için infüzyon seti kullanılıyor.Kan verildikçe ultrason ile kardiyak aktivite monitorize ediliyor.Bradikardi olduğu anda transfüzyon durdurulur,düzeldiği anda tekrar veriliyor.Bradikardi 30 sn içinde düzelmezse anne sol dekübit pozisyona alınıp ,oksijen verilip ultrason ile kardiyak aktivite takip ediliyor. Fetüs yaşama sınırındaysa ve bradikardi üç dakikadan fazla devam ederse acil sezeryana alınmalıdır. İnfüzyon bittikten sonra transfüzyon sonrası hct'i anlamak için örnek kan alınıyor.İşlem bittikten sonra gebelik haftasına uygun olarak non stres test(NST) ile kardiyak aktivite monitorize ediliyor.İşlem sonrası 24 saat içinde intrauterin ölüm sıklığı yüksek olduğu için ertesi gün ultrason ile tekrar değerlendirilmelidir(81).

Verilecek kanın miktarını hesaplamak için kullanılan formül :transfüzyon yapılacak kanın hacmi (mL)= fetoplasental hacim(mL)x (hedef hct –başlangıç hct)/transfüze edilecek kanın hct'i

Fetoplasental hacim(mL)= 1.046+(fetal ağırlık(gram) x 0.14) formülü ile hesaplanıyor(94).Donör hct'i %75-80 olarak hazırlanıyor.

8.5.4 Transfüzyon aralıklarının planlanması

İlk transfüzyondan sonra aneminin tahmininde MCA-PSV ölçümünün güvenilirliği azalmaktadır.Yapılan çalışmada birinci,ikinci,üçüncü transfüzyondan sonra MCA-PSV ölçümünün yanlış pozitiflik oranı sırasıyla %14, %37, %90'dır.Sebebi ilk transfüzyondan sonra verilen yetişkin eritrositlerin fetal eritrositlere oranda daha küçük,daha az sert,farklı oksijen taşıma ve verme kapasitesine sahip olmasıdır.Bu durumda MCA kan akımı farklı oluyor(95).

İkinci transfüzyonda MCA-PSV ölçümü kullanılmak isteniyorsa 1.69 MOM sınır değeri olarak kullanılabilir(8).

Amaç fetal hematokriti %25'in üzerinde tutmaktır.Birinci, ikinci ve üçüncü transfüzyon sırasıyla 10 gün, iki hafta ve üç hafta sonra yapılmaktadır.Transfüzyon aralıklarının hesaplanması fetal hb değerindeki düşüşle karar verilebilir.İlk transfüzyondan sonra hgb 0.4 gr/dL gün ,ikinci 0.3 gr/dL gün ,sonra 0.2 gr/dL gün şeklinde veya hemotokritde % 1 /gün düşüş şeklinde hesaplanabilir(18, 95). Üç transfüzyondan sonra fetal eritropoez baskılanmış oluyor ve dolaşımda olan yetişkin eritrositlerin hemoliz riski azdır .Sonrakı transfüzyonlar bu durumda 3-4 hafta sonra yapılabilir. Yetişkin eritrositlerin ömrü

fetal dolaşımında daha kısa olabilir.Özellikle hidropslu fetüslerde hematokritte düşüş daha hızlı ,yaklaşık %2 /gün şeklinde olabiliyor(96).

8.6 DOĞUM

Doğum orta dereceli anemisi olmayan veya uzun süreli fototerapi ,exchange transfüzyon gerektirmeyen terme yakın dönemde olmalıdır.Uzmanlar son transfüzyon 34-35 haftayı geçmemek şartıyla doğumun 37-38 haftada yapılmasını öneriyor(18, 87).

8.7 TRANSFÜZYON SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Fetal bradikardi ve ponksiyon yerinden kanama, transfüzyon sonrası en sık görülen komplikasyondur.Genelde kısa bir sürede düzeliyorlar.Fetal bradikardi muhtemelen arterial spazma bağlı olarak oluşuyor ve İVT sonrası %4-5 oranda görülmektedir(97).Transfüzyon zamanı hedef hct değeri aşılsa artan viskosite ciddi nörolojik komplikasyonlara sebep olabilir(92). Fetal harekete bağlı iğne ile fetal travma ,büyük plasental damarda laserasyon ve annenin oluşturabileceği alloantikorlar fetomaternal kanama açısından sonraki gebelik için oluşan risk diğer komplikasyonlardır(98).

Yapılan 14 yıllık çalışmada 334 fetüs üzerinde 937 IUT uygulanmış.İşleme bağlı olarak erken membran rüptürü, enfeksiyon, acil sezeryan ile doğum, fetal kayıp gibi komplikasyonlar görülmüştür(99).20 haftanın altında olan gebeliklerde işleme bağlı komplikasyonlar daha çok olduğu görülmüştür.

8.8 ALLOİMMUNİZE OLMUŞ GEBELİK SONUÇLARI

İUT uygulanan merkezin deneyimi ve vakanın şiddetine bağlı olarak sağkalım oranı değişmektedir.20 haftadan önce şiddetli anemi oluştuğunda sağkalım oranı daha düşüktür(100).Erken gebelik haftasında düşük sağkalım işlemin zorluğu ve olgunlaşmamış fetüsün işlem sonrası ciddi hemodinamik değişikliği tolere edememesi ile ilgilidir(100).

28 yıl sürede uygulanan 1852 IUT değerlendirildiğinde,ilk kohortta %41 vakada hidrops izlenmiş,şiddetli hidropslarla hafif hidropsları karşılaştırıldığında ,şiddetli hidropslarda sağkalım %67,hafif hidropsda %95 ve hidrops olmayanlarda %96 olduğu görülmüş, 2. kohort çalışmada hidrops oranı % 6'a inmiş ve bu fetüslerin hepsi hayatta kalmış(101).

9. KLİNİĞİMİZDE İŞLEM

Çalışmaya dahil edilen Rh(D) alloimmunizasyonuna bağlı hastalar, ya kliniğimizde 18 haftadan itibaren MCA-PSV bakılan ,ya da dış merkezden anemi ,hidrops nedeniyle refere edilen hastalardır.Transfüzyon işlemi için MCA-PSV $\geq 1,5$ MOM değeri kullanıldı.İkinci ve sonraki transfüzyonlar için transfüzyon aralıklarının hesaplanması fetal hb değerindeki düşüşe göre, ilk transfüzyondan sonra hb 0.4 gr/dL gün ,ikinci 0.3 gr/dL gün ,sonra 0.2 gr/dL gün şeklinde hesaplanıyor.

Transfüzyon için sıfır RH negatif,CMV antikorları negatif,işinlanmış,anne ile cross match uyumlu ,5 günden az sürede hazırlanmış ,%70-75 hematokriti olan kan kullanıldı.26.gebelik haftasından sonra işlemden 48 saat önce kortikosterotid yapıldı.İşlem sırasında acil sezeryan gerekebileceği için ameliyat odası işlem yapılırken hazır durumda oluyor, aynı zamanda hastaların işlemden 6 saat önce oral alımı durduruluyor.

İşlem aseptik şartlarda devamlı ultrason eşliğinde yapıldı. Ponksiyon yapılan alana lokal anestetik uygulandı.İşlem için 20-22 gauge iğne ve dosiflow seti kullanıldı. Kan 20 cc lik enjektöre alındı ve kan verildikçe ultrason ile kardiyak aktivite monitorize edildi.Transfüzyon öncesi fetal paralizi yapılmadı.İşlem için genellikle kordun plasentaya insersiyon yeri seçildi ulaşamadığı durumda umbilikal venin intrahepatik kısmı ve kordun serbest kenarı seçildi.

Transfüzyon için verilen kan hacmi: transfüze edilen Hacmin (mL) = Fetoplasental birim hacminin (mL) $\times$ (son - başlangıç hematokriti) transfüze edilen kanın hematokritine bölünmesiyle hesaplandı.

Hedef hematokrit %40-50 olup kademeli yükseltiliyor.24 gebelik haftasından önce hematokrit ilk transfüzyonda %25 den fazla artırılmıyor.

Transfüzyondan önce ve sonra 1 mL örnek kan alınarak hb ve hct değerlerine bakılıyor.

Transfüzyon süresi yaklaşık 5-7 dakikadır (4-5 mL/dak hızla). Ciddi anemisi ve hidrops bulguları olan gebelerde ilk transfüzyondan 1-2 gün sonra tekrar işlem yapıldı.İşlem sonrası mutlaka tüm gebeler 24 saat gözlem altında kalmaktadır . Haftasına ugun olarak ultrason ve NST ile takibi yapılmaktadır.Tüm gebelere işlem sonrası tek doz antibiyotik yapılmaktadır.

Son transfüzyon 34 gebelik haftasında yapılmaktadır .Tekrar transfüzyona ihtiyaç duyulduğunda doğum planlandı.

10 . GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji bölümünde yapılmış olup retrospektif kohort çalışmadır.

Çalışma,07.02.2020 tarihinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin etik kurulundan 2020/2280 sayılı kararı ile başlatıldı.

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji bölümünde RH(D) alloimmunizasyonu nedeniyle ocak 2015-aralık 2019 tarihleri arasında intrauterin transfüzyon yapılan gebelerin fetal ve neonatal sonuçları değerlendirildi. Hasta dosyasından ve elektron dosyalardan verilere ulaşıldı. Bu tarihler arasında Rh(D) alloimmunizasyonu nedeniyle 35 hastaya 116 İUT işlemi yapılmıştır.Parvovirus B 19,TTTS sendromu,Rh dışı alloimmunizasyon nedeniyle İUT yapılan 18 hasta çalışmaya dahil edilmedi.Hastaların yaşı,gravida,parite,kan grubu,indirekt coombs titresi, ilk transfüzyon haftası,transfüzyon miktarı,transfüzyon sayısı,ilk transfüzyon öncesi hemoglobin,transfüzyon sonrası hemoglobin, ilk transfüzyon öncesi hematokrit, transfüzyon sonrası hematokrit, MCA-PSV değeri,hidrops durumu,işleme bağlı oluşan komplikasyonlar,doğum haftası,doğum kilosu ,1.dakika APGAR,yoğun bakım ihtiyacı,yoğun bakımda yatış süresi,yoğun bakımda verilen Exchange transfüzyon,fototerapi ve İVİG tedavisi kaydedilmiştir.

İşleme bağlı komplikasyonlar İUT işleminden sonra 7 gün içinde oluşan erken membran rüptürü,koryoamniyonit,preterm eylem ,işlemden sonraki ilk 24 saat içinde fetal distres nedeniyle acil sezeryan olması ,fetal ve neonatal ölüm olarak değerlendirildi.

Olgular ilk transfüzyon öncesi hidrops bulguları olan ve olmayan fetüsler olarak gruplandırılıp transfüzyon sonrası fetal ve neonatal mortalite değerlendirildi.

Samsung H60 ve Voluson E8 ultrasonografi cihazları kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İlgili değişkenler için tanımlayıcı karakteristikler hesaplandı.Sürekli ve kategorik değişkenler median ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.İstatistiksel analiz için toplanan tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences,sürüm 23,SPSS inc.,Chicago,IL(SPSS) ile analiz edildi.

11 . BULGULAR

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Perinatoloji bölümünde RH(D) alloimmunizasyonu nedeniyle ocak 2015-aralık 2019 tarihleri arasında intrauterin transfüzyon yapılan gebeler dahil edildi.Fetal anemi gelişen 35 gebeye 116 İUT işlemi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 35 gebenin yaş ortalaması 32.4 ± 5.1 şeklindedir.Ortalama gravida sayısı 4(2-9) ve parite 2(1-7) şeklindedir.Ortalama ilk transfüzyonun yapıldığı hafta 28(20-34)' dir.İlk transfüzyon en erken 20,en geç 34 haftada yapılmıştır.Fetüs başına yapılan ortalama transfüzyon sayısı 3(1-11)'tür.En az yapılan transfüzyon sayı 1,en fazla sayı ise 11'dir.İlk transfüzyon zamanı yapılan doppler değerlendirmede ortalama MCA-PSV 64.9 ± 8.2 cm/s'dir.İlk transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin değeri 6.59 ± 2.43 g/dL ,son ortalama hemoglobin değeri 10.84 ± 1.98 g/dL' dir.İlk transfüzyonda giriş hematokrit 20.41 ± 6.98 , son hematokrit 32.64 ± 6.00 şeklindedir.35 gebeden 30'u(%85.7) sezeryan , 5'i(%14.3) ise normal vajinal doğum yapmıştır.Fetüslerin 19'unun(%54.3) cinsiyeti erkek , 16'sının(%45.7) kızdır.Tablo 2'de yukarıda yazılan demografik bulgular ve aynı zamanda bu gebeliklerde olan indirekt coombs titreleri yazılmıştır.

Toplam 116 işlem sonrası 3 gebede komplikasyon oluşmuştur.İşleme bağlı komplikasyon (erken membran rüptürü,preterm eylem,enfeksiyon,acil sezeryan) işlemden sonra 7 gün içerisinde,fetal distres işlemden sonra 24 saat içinde olup olmadığına bakılmıştır.İşlem sonrası erken membran rüptürü,preterm eylem,enfeksiyon durumu izlenmemiştir.İşlem sonrası 1(%0.8) gebede fetal distres durumu izlenmiştir. 29. gebelik haftasında hidrops bulguları olan işlemin 24. saatinde nonstres test (NST) yapılırken deselerasyonların olması üzere acil sezeryana alınmıştır.Fetal distres gelişen yenidoğan aynı gün yenidoğan yokun bakım ünitesinde ex olmuştur. Toplam 2 neonatal ölüm izlenmiştir . Biri bir önceki cümlede anlatıldığı gibi distres sonucu , diğer neonatal ölüm 27 gebelik haftasında transfüzyondan 12 gün sonra vajinal kanaması ve ağrısı olan ve acil sezeryana alınıp ,dekolman plasenta izlenen hastada görüldü. Neonatal ölüm gerçekleşen gebeler 27 ve 29. gebelik haftasında acil sezeryana alınmışlar.

Intrauterin ölüm 1 gebede gelişmiştir.Şiddetli hidrops bulguları olan 8 kez transfüzyon yapılan,dokuzuncu transfüzyon planlanan hastanın hastaneye yatışı zamanı 32. gebelik haftasında intrauterin ex olduğu görülmüştür.Bu annenin sonraki gebeliğinde yine alloimmunizasyon nedeniyle fetal anemi gelişmiş ve hastaya 11 kez intrauterin transfüzyon yapıp, 35. haftada sezeryan ile doğum yaptırılmıştır .

Toplam komplikasyon 3/35 (%8.5) , işlem başına komplikasyon 3/116(%2.5) olarak izlendi.1 neonatal ölüm fetal distres sonucu gelişti. Komplikasyonlar tablo 3'de verilmiştir.

Intrauterin transfüzyon yapılan gebelerin ortalama doğum haftası 34 (27-37)'dür.En erken 27 ,en geç 37 gebelik haftasında doğum yapılmıştır.Ortalama doğum kilosu 2466 ± 459 ' dur.Ortalama yoğun bakıma yatış sayı ve süresi 30 (85.7) ve 16.50 (1 – 63)'dür.Ortalama 1.dakika APGAR 6 (1-9)'dir. 34 haftadan önce doğum sayı 6 (%17.1),37

hafta ve üzeri doğum sayı 3(%8.7)'tür.Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde fototerapi 25/34(%71.4),İVİG tedavisi 9/34(%26.4) Exchange transfüzyon 17/34(%50) yenidoğana verilmiştir. Toplam sağ kalım 32/35(%91.4) olmuştur.Neonatal bilgiler tablo 4'de verilmiştir.

İlk transfüzyon öncesi fetüsler değerlendirildiğinde 14(%40)'da hidrops bulgularının olduğu,21(%60)'da hidrops bulgularının olmadığı izlendi.İlk transfüzyon öncesi hidropslu fetüslerle hidropsu olmayan fetüslerin sağ kalımı değerlendirildiğinde hidropslu fetüsler %85.7,hidropsu olmayan fetüslerin %95.2 oranda sağ kalımı izlendi. Tablo 5.

Tablo 2:Demografik özellikler

Yas(yıl)	32.4±5.1
Gravida**	4(2-9)
Parite**	2(1-7)
İlk transfüzyon haftası(hafta)**	28(20-34)
Transfüzyon sayısı**	3(1-11)
Transfüzyon miktarı(mL)**	30(10-75)
Giriş hgb (g/dL) (ilk transfüzyonda)*	6.59 ± 2.43
Son transfüzyonda hgb (g/dL)*	10.84 ± 1.98
Giriş hct (ilk transfüzyonda) (%)*	20.41 ± 6.98
Son transfüzyonda hct (%)*	32.64 ± 6.00
MCA-PSV(cm/sn)*	64.9±8.2
Doğum şekli	
Sezaryen***	30(%85.7)
Normal vajinal doğum***	5(%14.3)
İndirek coombs titresi***	
1/16	3(%8.6)
1/32	3(%8.6)
1/64	7(%20)
1/128	21(%60)
1/256	1(%2.9)
Hidrops fetalis***	
Var	14(%40)
Yok	21(%60)
Cinsiyet***	
Erkek	19(%54.3)
Kız	16(%45.7)
MCA PSV: middle cerebral artery peak systolic velocity *ortalama±standart deviasyon ; **ortanca(minimum-maksimum); ***sayı(%)	

MCA-PSV :Orta serebral arterde pik sistolik akım,hct:Hematokrit,hgb:Hemoglobin

Tablo 3:Transfüzyona bağılı oluşan komplikasyonlar

Komplikasyon	Değer 3/116
Fetal distres	1/116(%0.8)
EMR	-
Preterm eylem	-
Intrauterin ölüm	1/116(%0.8)
Neonatal ölüm	2/116(%1.7)
İşlem başına komplikasyon	3/116(%2.5)
Fetüs başına komplikasyon	3/35(%8.5)
Tüm veriler sayı(%) olarak verilmiştir	

EMR: Erken membran rüptürü

*1neonatal ölüm fetal distres sonucu olmuştur

Tablo 4: Neonatal sonuçlar

Doğum haftası(hafta)**	34 (27-37)
Doğum kilosu(gram)*	2466±459
Yoğun bakıma yatış***	29 (%85.2)
Yoğun bakım yatış süresi(gün)	16.50 (1 – 63)
1.Dakika APGAR	6 (1 -9)
Exchange transfüzyon	17 (%50)
Fototerapi	25(%71.4)
İViG tedavisi	9 (%26.4)
34 haftadan önce doğum sayı	6 (%17.1)
37 hafta veya üstü doğum	3 (%8.7)
Perinatal sağ kalım	32 (%91.4)
*ortalama±standart deviasyon ; **ortanca(minimum-maksimum);***sayı(%)	

İViG:İntravenöz immunglobulin tedavisi

Tablo 5: Intrauterin transfüzyonda hidrops varlığına veya yokluğuna bağlı sağkalım oranları

İlk transfüzyon öncesi hidrops	Var 14(%40)	Yok 21(%60)	Toplam
Sağkalım	12 (%85.7)	20(%95.2)	35(%91.4)
Fetal ölüm	1	--	
Neonatal ölüm	1	1	
Tüm veriler sayı(%) olarak verilmiştir			

12.TARTIŞMA

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji bölümünde RH(D) alloimmunizasyonu nedeniyle ocak 2015-aralık 2019 tarihleri arasında intrauterin transfüzyon yapılan gebelerin fetal ve neonatal sonuçları değerlendirildi. 5 yıllık veri değerlendirildiğinde Rh(D) alloimmunizasyonu nedeniyle intrauterin transfüzyon yapılan gebelerde neonatal sağ kalım %91.4 olduğu görüldü.

Rodeck ve arkadaşları 1980'li yıllarda fetoskopi eşliğinde intravenöz İUT tekniğini uygulaması ile(3) Paris'te Ferdinand Daffos ve Kopenhag'da Jens Bang doğrudan göbek damarına ulaşarak ultrason eşliğinde kordosentez ve kan transfüzyonu yaptılar(102, 103).1980'lerin ortalarından beri ultrasonografi eşliğinde intrauterin transfüzyon işlemi geliştirildi.Günümüzde fetal aneminin ultrason eşliğinde intrauterin transfüzyon yapılarak tedavisi gold standart yöntemdir.Yüksek rezolüsyonlu ultrason eşliğinde işlemi yapmak sağ kalım oranını artırmıştır.İşlem sırasında ultrason ile fetal monitorizasyon oluşabilecek kord kazalarının hemen fark edilmesi ve zamanında müdahale edilmesiyle sağ kalımın ciddi oranda artmasına sebep olmuştur. Fakat bu işlem invaziv olduğu için önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanan komplikasyonları vardır.

Kliniğimizde intrauterin transfüzyon işlemi 1990 yılından beri uygulanmaya başlandı.1980 ve 1990'nın başlarında yapılan transfüzyon sonrası fetal sağ kalım yayınlarında % 70-75 olduğu görülmüştür(104, 105).Van Kamp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1988-2001 yıllar arasında 254 fetüse uygulanmış intrauterin transfüzyon sonrası sağ kalım %89 olarak görülmüştür(106).Minas Gerais üniversitesinin 2011 yılında yaptığı çalışmada 128 fetüse 305 IUT uygulanmış sağ kalım %81.5 olarak görülmüştür(107).Tiblad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ kalım %91.8'dir(108). 2014 yılında yayınlanan metaanalizde Lindenburt ve arkadaşları sağ kalımın %80.5-93.5 oranda olduğunu göstermişler(4).Kliniğimizde 5 yıllık veri değerlendirildiğinde sağ kalım benzer şekilde %91.4 oranda olduğu görüldü.Fakat kliniğimizde bu yayınlarda söylenilenden farklı olarak fetal paralizi uygulanmamıştır.Transfüzyon için çoğunlukla kordun plasentaya insersiyon yeri seçilmiş,bu mümkün olmadığında umbilikal venin intrahepatik kısmı veya kordun serbest kenarı seçilmiştir.Sadece transfüzyon işlemi kliniğimizde 5-7 dakika sürede hedef hct'e kademeli şekilde ulaşarak yapılmaktadır. 1 dakikada yaklaşık 4-5 mL kan verilmektedir.Fakat yayınlarda kliniğimizden farklı olarak toplam hazırlık dahil transfüzyon işlemi 40-60 dakikalık uzun sürede yapıldığı (109),transfüzyon süresinin 10-30 dakika arasında yapıldığı yazılmıştır (110). Transfüzyondan sonra fetoplasental kan hacmindeki artışın, eklenen donör kan hacminden daha az olduğu görülmüştür. Bu hacim kaybının plazma kaybının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ani sıvı kayması teorik olarak fetüsün veya plasentanin interstisyumuna, örneğin plasentanın yüzeyindeki kan damarlarına, maternal dolaşım veya hatta amniyotik sıvıya geçişi gerçekleşebilir.2012 yılında Kamping ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transfüzyon hacminin damar duvarından sıvı kayması ile düz orantılı olduğu izlenmiş , bunun aksine transfüzyon hacminin sıvı kaymasının yüzdesi, yüksek transfüzyon hızında azaldığı izlenmiştir.Damar uyumunun yüksek basınçla artması ve

kapiilar filtrasyon kapasitesinin sıvı kaymasını sınırladığı düşünülüyor(110).Transfüzyon işleminin transfüzyon süresinin kısa ,kanın hızlı verilmesi ,hedef hamatokrite kademeli şekilde ,yüksek volümden kaçınılarak verilmesi morbiditeyi önemli ölçüde azaltıldığını düşünmekteyiz.Aynı zamanda iğne ponksiyon alanında kısa süreli durduğundan damar duvarındaki ponksiyon alanı çok genişlemiyor ve işlem bittikten sonra kanın ekstrasvazasyonu az oluyor.İşlemin kısa süreli olması aynı zamanda komplikasyon oranını düşürüyor.

Çalışmamızda ilk transfüzyon öncesi %40 fetüsde hidrops bulguları vardı ,ilk transfüzyon öncesi hidropsu olan fetüslerle olmayanları değerlendirdiğimizde, hidropsu olanlarda %85.7,olmayanlarda %95.2 sağ kalım izlendi. 1988-1999 yıllarında Van Kamp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 210 fetüse 593 intrauterin transfüzyon uygulanmış,%38'de hidrops izlenmiş, hidropslu fetüslerin %78'i, hidrops olmayanların %92'i sağ kalmıştır(111).Lindenburg ve arkadaşlarının 20 yıllık çalışmasında ilk transfüzyon öncesi %26 fetüsde hidrops izlenmiştir(112). 2002-2007 yıllarında 43 fetüse yapılan intrauterin transfüzyon sonrası hidropik fetüslerde sağ kalım %88,hidropik olmayanlarda %83 olarak görülmüştür (113).Zwiers ve arkadaşlarının (101) 1988-2015 yılları arasınada yaptıkları çalışmada 645 fetüse 1825 IUT işlemi uygulanmıştır.İlk kohortta (1988-1992) hidrops oranı %41 iken, ilk trimesterde antikör taramasının uygulanması ile son kohortta (2011-2015) hidrops oranı % 6'a inmiştir.İlk kohortta hidropslu fetüslerde sağkalım %67 iken,son kohortta hidropslu fetüslerle hidropsu olmayan fetüslerde eşit oranda sağkalım %95 izlenmiştir. Bu çalışmada hidropslu fetüslerde sağ kalım oranının yükselmesi tüm hamile kadınların rutin birinci trimester antikör taraması yapılması ,şiddetli aneminin erken ve doğru tespiti için orta serebral arterde pik sitolik akım hızının kullanarak ciddi anemi oluşmadan hastaların zamanında sevk ve hidropslu fetüslerin ciddi oranda azalması olarak gösterilmiştir. Kliniğimiz üçüncü basamak hastanede olması üzere hastalar genelde tarafımıza dış merkezlerden refere ediliyor.Bu yüzden çalışmaya dahil edilen hastalarda hidropslu fetüsler fazladır (%40). Fetal ölüm sadece işleme bağlı olmayıp,şiddetli anemi bulguları olan fetüslerde altta yatan patolojik durumla ilgilidir.Hastaların erken aşamada hidrops bulguları gelişmeden zamanında tanı konulup sevk edilmesi hastalığın tedavisi açısından çok önemlidir.Hidropik fetüslerin sayının çok olmasına rağmen hidropsu olanlarda %85.7,olmayanlarda %95.2 fetal sağ kalım izlenmesi işlemin deneyimli ellerde yapılması,hedeflenen hemotokrite kademeli şekilde ulaşmak,şiddetli hidrops bulguları oluşan hastaların hastanede yatırılarak yakın takibi ve iyi neonatal bakımın olmasıdır.

Intrauterin transfüzyon işlemi invaziv olduğu için önemli komplikasyonlarla sonuçlana biliyor.Çalışmamızda prosedür başına komplikasyon %2.5, fetüs başına %8.5 olarak görüldü. Perinatal mortalite oranımız işlem başına 3/116(%2.5) olarak izlendi.Tibilad ve arkadaşlarının 1990-2010 yılları arasında yapılan retrospektif kohort çalışmada 84 fetüs üzerine 284 intrauterin transfüzyon uygulanmış, prosedüre bağlı komplikasyon %4.9 oranda perinatal mortalite %8.2 olarak görülmüştür(88).Van Kamp ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı yazıda 254 fetüs üzerine 740 intrauterin transfüzyon uygulanmış, işlemle ilişkili işlem başına komplikasyon %3.1,fetüs başına %9 oranda komplikasyon izlenmiş,perinatal mortalite %4.7 oranda bulmuşlar(106). Deka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102 fetüse

303 IUT işlemi uygulanmış ,işlem başına komplikasyon %2.9,fetüs başına %8.8, perinatal mortalite %1.6 olarak izlenmiştir(114). Zwiers ve arkadaşlarının 27 yıllık çalışmasında toplam prosedüre bağlı komplikasyon işlem başına % 2.1, fetüs başına %6.1 oranda görüldü(99).Fetal paralizi kullanılmamasına rağmen komplikasyon oranının düşük olması ve işlem sırasında ciddi komplikasyonun olmaması yapılan işlemin kısa sürede ,yüksek rezolüsyonlu ultrason eşliğinde yapılması ile ilgilidir.

Prosedüre bağlı fetal distres en sık hematoma ve arteriyel spazm gibi lokal kord komplikasyonlarından ve aşırı kanamadan kaynaklanır.Fetal bradikardi ciddi bir durum olup 3 dakikadan fazla devam etmesi acil sezeryan gerektiriyor.Ponksiyon yerinden fazla kanama,damarda hematoma,arteriyel spazm fetal distresin diğer nedenleridir.Lokal komplikasyonlar fetal harekete bağlı iğnenin ponksiyon yerinden çıkmasına bağlı oluşa bileceğinden fetal paralizi transfüzyon öncesi yapılması öneriliyor(115).Serbest korddan transfüzyon işlemi yapılırken fetal distres durumu artıyor(114) . Kliniğimizde genelde kordun plasentaya insersiyon yerinden ,ulaşılamadığı durumda umbilikal venin intrahepatik kısmı veya kordun serbest kenarından işlem yapılıyor. Olgularımızda işlem sonrası 3 dakikadan fazla süren bradikardi veya taşikardi izlenmedi.Olgularımızda ponksiyon yerinden kanama görülmüş fakat ciddi yan etki ile sonuçlanmamıştır.Kliniğimizde fetal paralizi uygulanmamasına rağmen fetal distres %0.8 oranda görüldü.Fetal distres çok ciddi komplikasyon olup, fetal ölüm, acil sezeryan ,prematür doğum,neonatal asfiksi ve ölümle sonuçlana bilir.İşleme bağlı fetal distres 24 saat içinde oluşa bileceği için ,işlemden 24 saat sonra ultrason ile bakılmalıdır.Serimizde bir olguda fetal distres durumu işlemin 24.saatinde nonstres test yapılırken ciddi deselerasyonların olduğu izlenip acil sezeryana alınmıştı ve aynı gün ex olmuştu.Çalışmamızda prosedür başına fetal distres %0.8 orandadır.

Literatürde işleme bağlı fetal ölüm % 0.6-4.9 arasında görülmüştür(99, 106, 108, 116-118).Yaptığımız çalışmada prosedür başına fetal ölüm oranı %0.8 dir.Literatürde işleme bağlı fetal ölüm hidrops bulgularının olması,erken gebelik haftası,fetal paralizi kullanılmaması,kordun serbest kenarından transfüzyon yapılması,arterial ponksiyon,şiddetli aneminin olması ve operatörün deneyimi ile ilgili olduğunu yayınlamışlar(106-108, 113, 116, 117, 119, 120).Kliniğimizde işlem başına fetal kayıp oranı %0.8 olup literatürle benzer şekildedir.Fetal ölüm izlenen bir olgumuzda 8 kez transfüzyon yapılmış aneminin düzeltilmesine rağmen şiddetli hidrops bulguları gerilememiştir,32. gebelik haftasında intrauterin ex olarak izlenmişti.

Intrauterin transfüzyon sonrası erken membran rüptürü çalışmalarda %0-1.6,koryoamnionit %0-1 oranda görülmüştür.Kliniğimizde işlem sonrası tüm gebelere tek doz antibiyotik yapılmaktadır.Çalışmamızda transfüzyon uygulanan gebelerde erken membran rüptürü ve koryoamnionit izlenmemiştir.Çalışmamızda işlemden sonra ilk 7 gün içinde preterm eylem izlenmedi.

Erken ikinci trimesterde Rh alloimmunizasyonun neden olduğu fetal aneminin tedavisi kötü perinatal sonuçlarla bağlantılıdır.Gebeliğin erken haftasında fetal dolaşıma ulaşım teknik olarak zordur.Erken haftada yapılan işlem başarılı olsa bile,fetüs akut hemodinamik değişikliği tolere etmeye bilir.Yinon ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı

çalışmada 22 gebelik haftası ve öncesi 30 gebeye İUT işlemi uygulandı .22. gebelik haftasının altında prosedüre bağlı fetal kayıp %10 oranda izlenmiştir.Seri transfüzyonlar sonrası genel sağ kalım %80 olarak izlenmiş(121).Kliniğimizde Rh alloimmunizasyon nedeniyle intrauterin transfüzyon uygulanan 5 gebe 22 gebelik haftasının altındaydı. 3'ü ilk transfüzyondan önce 22 ,1'i 21,diğeri 20. gebelik haftasında idi. Çalışmamızda 22 gebelik haftasının altında işleme bağlı fetal kayıp ve komplikasyon izlenmedi .Bu fetüsler arasında seri transfüzyonlar sonrası perinatal sağ kalım benzer olarak %80 izlendi . Bir fetüs 32.gebelik haftasında intrauterin ex olmuşdu.

Serimizde ortalama doğum haftası 34(27-37) şeklindedir.Deka ve arkadaşları ortalama 34 haftada ,Van kamp ve Tibilad ve arkadaşlarının yaptığı yayında ortalama 36.haftada doğum yapıldığı yazılmıştır(88, 106, 114). Kliniğimizde ortalama 34. haftada doğum yapılmış olup transfüzyona ihtiyaç duyulduğunda doğum planlanmıştır.

Doğum sonrası bu bebekler anemi,hidrops,hiperbilirubinemi,prematürite nedenleriyle yenidoğan yoğun bakımında takip ediliyorlar.Yoğun bakımda verilen fototerapi bilirubini fotooksidasyon yoluyla,Exchange transfüzyon bilirubin ve eritrosit antikorlarını azaltır.Yenidoğan yoğun bakımda %71.4 yenidoğana fototerapi,%50 exchange transfüzyon,%26.4 İViG tedavisi uygulanmıştır.Yayınlarda Exchange transfüzyon %24-61 arasında gösterilmiş(112, 122)olup çalışmamızla benzerdir.

Uzun süreli LOTUS çalışmada (123) intrauterin transfüzyon yapılan bebeklerde %4.5-12 oranda nörogelişimsel bozukluk (serebral palsy,ciddi gelişim geriliği,sağırılık)olduğu görülmüş, fetal hidropslar, hemoglobin düzeyi, IUT sayısı, prematürite ve ciddi neonatal morbidite nörogelişimsel bozukluk için risk faktörü olduğu görülmüştür . Çalışmamıza dahil edilen hastaların 27'ne telefon ile ulaşıldı ve çocuklarda her hangi sorun olmadığı söylenildi.Bu bilgiler annelerden alınmıştır,elimizde uzun süreli nörogelişimsel veri mevcut değil.

13.SONUÇ

Intrauterin transfüzyon işlemi Rh alloimmunizasyonu nedeniyle anemi oluşan fetüslerin tedavisinde kullanılan güvenli bir yöntemdir.5 yıllık verileri değerlendirdiğimizde sağ kalım yüksek (%91.4) ve komplikasyon oranımız düşük (%2.5) olup literatürle uyumludur. İlk transfüzyondan önce hidropslu fetüslerle hidropsu olmayan fetüsleri karşılaştırdığımızda sağ kalım %85.7 ve %95.2 olarak izlendi.Kliniğimize refere edilen bu hastaların %40'nın hidrops bulguları mevcut olup literatürle karşılaştırdığımızda yüksek orandadır.Özellikle alloimmunize olmuş gebelerin zamanında hidrops bulguları gelişmeden tayini ve sevki tedavi açısından önemlidir.

Yenidoğanın hemolitik hastalığı uzun yıllar perinatal ölümün ana nedenlerinden olmuş, günümüzde yeterli doğum öncesi yönetim ile başarılı iyileşeme şansı elde edilmektedir.İUT işlemi deneyimli ellerde,yüksek rezolüsyonlu ultrason eşliğinde,uygun teknikle yapıldığında komplikasyon oranın az,sağ kalımın yüksek olduğu bir yöntemdir.

14.KAYNAKLAR

1. Snelgrove JW, D'Souza R, Seaward PGR, Windrim R, Kelly EN, Ryan G. Predicting Intrauterine Transfusion Interval and Perinatal Outcomes in Alloimmunized Pregnancies: Time-to-Event Survival Analysis. *Fetal diagnosis and therapy*. 2019;46(6):426-33.
2. Liley AW. INTRAUTERINE TRANSFUSION OF FOETUS IN HAEMOLYTIC DISEASE. *Br Med J*. 1963;2(5365):1107-9.
3. Berkowitz RL, Hobbins JC. Intrauterine transfusion utilizing ultrasound. *Obstet Gynecol*. 1981;57(1):33-6.
4. Lindenburg IT, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):263-71.
5. Zimmerman R, Carpenter RJ, Jr., Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Bjog*. 2002;109(7):746-52.
6. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2009;116(12):1558-67.
7. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr., 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(1):9-14.
8. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, 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(6):697-710.
9. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13(4):207-14.
10. Smrcek JM, Baschat AA, Germer U, Gloeckner-Hofmann K, Gembruch U. Fetal hydrops and hepatosplenomegaly in the second half of pregnancy: a sign of myeloproliferative disorder in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(5):403-9.
11. Okada T, Sasaki F, Cho K, Honda S, Naito S, Hirokata G, et al. Management and outcome in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas. *Pediatr Int*. 2008;50(4):576-80.
12. Wu TJ, Teng RJ. Diffuse neonatal haemangiomatosis with intra-uterine haemorrhage and hydrops fetalis: a case report. *Eur J Pediatr*. 1994;153(10):759-61.
13. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn*. 2004;24(7):513-8.
14. de Haan TR, van den Akker ES, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes AC, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *Bjog*. 2008;115(1):76-81.
15. Sueters M, Arabin B, Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(2):186-9.
16. Kecskes Z. Large fetomaternal hemorrhage: clinical presentation and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(2):128-32.
17. de Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol*. 1994;83(3):323-8.
18. Abbasi N, Ryan G. Fetal anemia. 2017.

19. Friszer S, Cortey A, Pierre F, Carbonne B. Using middle cerebral artery peak systolic velocity to time in utero transfusions in fetomaternal hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(5):1036-8.
20. Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(1):7-9.
21. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):796-803.
22. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, et al. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(2):121-6.
23. Verbeek L, Slaghekke F, Sueters M, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, et al. Hematological disorders at birth in complicated monochorionic twins. Expert review of hematology. 2017;10(6):525-32.
24. Haak M, Oosterhof H, Mouw R, Oepkes D, Vandenbussche F. Pathophysiology and treatment of fetal anemia due to placental chorioangioma. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1999;14(1):68-70.
25. Wang C, Ryan G. Transfusion medicine illustrated: Intrauterine transfusion for homozygous alpha(0) thalassemia reverses hydrops fetalis. *Transfusion*. 2009;49(6):1043-4.
26. Leung WC, Oepkes D, Seaward G, Ryan G. Serial sonographic findings of four fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 from 21 weeks onwards. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(1):56-9.
27. Storry JR, Castilho L, Chen Q, Daniels G, Denomme G, Flegel WA, et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings. *ISBT Sci Ser*. 2016;11(2):118-22.
28. Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1940;43(1):223-.
29. Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. *Transfusion*. 2004;44(11):1663-73.
30. Edwards AWF. R. A. Fisher's 1943 Unravelling of the Rhesus Blood-Group System. *Genetics*. 2007;175(2):471-6.
31. Avent N, Reid M. The Rh blood group system: A review. *Blood*. 2000;95:375-87.
32. Weinstock C. It is worthwhile filling in the remaining blank spots for blood group antigen frequencies. *Blood Transfus*. 2014;12(1):3-6.
33. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev*. 2000;14(1):44-61.
34. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol*. 2011;35(3):148-54.
35. Bergstrom H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;99(1):130-3.
36. Medearis AL, Hensleigh PA, Parks DR, Herzenberg LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(3):290-5.
37. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang*. 1986;51(2):117-21.

38. Davey M. The prevention of rhesus-isoimmunization. *Clin Obstet Gynaecol.* 1979;6(3):509-30.
39. Cohen F, Zuelzer WW, Gustafson DC, Evans MM. MECHANISMS OF ISOIMMUNIZATION. I. THE TRANSPLACENTAL PASSAGE OF FETAL ERYTHROCYTES IN HOMOSPECIFIC PREGNANCIES. *Blood.* 1964;23:621-46.
40. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion.* 2006;46(9):1652-6.
41. Hadley AG. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transpl Immunol.* 2002;10(2-3):191-8.
42. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang.* 2015;109(2):99-113.
43. Kennedy MS, Moise Jr KJ. Management of non-Rhesus (D) red blood cell alloantibodies during pregnancy. Tirnauer JS, Barrs VA UpToDate Retrieved March. 2018;10:2018.
44. Cid J, Lozano M, Fernandez-Aviles F, Carreras E, Pereira A, Mazzara R, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. *Transfusion.* 2006;46(2):169-73.
45. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):e82-e90.
46. Witter FR, Shirey RS, Nicol SL, Ness PM. Postinjection kinetics of antepartum Rh immune globulin. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):784-6.
47. Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *Bmj.* 1992;304(6835):1155-6.
48. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2008;112(1):164-76.
49. UPDATE I. ACOG PRACTICE BULLETIN SUMMARY. 2018.
50. Pirelli KJ, Pietz BC, Johnson ST, Pinder HL, Bellissimo DB. Molecular determination of RHD zygosity: predicting risk of hemolytic disease of the fetus and newborn related to anti-D. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1207-12.
51. Van den Veyver IB, Moise Jr KJ. Fetal RhD typing by polymerase chain reaction in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *Obstetrics & Gynecology.* 1996;88(6):1061-7.
52. Moise KJ, Jr., Carpenter RJ, Jr. Increased severity of fetal hemolytic disease with known rhesus alloimmunization after first-trimester transcervical chorionic villus biopsy. *Fetal Diagn Ther.* 1990;5(2):76-8.
53. Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood--a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1163-73.
54. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *Bmj.* 2014;349:g5243.
55. Nicolaides K, Clewell W, Mibashan R, Soothill P, Rodeck C, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *The Lancet.* 1988;331(8594):1073-5.
56. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise Jr KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(1):9-14.
57. Moise Jr KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology.* 2012;120(5):1132-9.

58. Nicolaides K, Thilaganathan B, Rodeck C, Mibashan R. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(5):1063-5.
59. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Clewell WH, Lindridge J. Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1987;69(2):268-71.
60. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ, Jr., Kush ML, Weiner CP, Harman CR, et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):526.e1-4.
61. Zimmermann R, Durig P, Carpenter Jr RJ, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2002;109(7):746-52.
62. Satoh S, Koyanagi T, Hara K, Shimokawa H, Nakano H. Developmental characteristics of blood flow in the middle cerebral artery in the human fetus in utero, assessed using the linear-array pulsed Doppler method. *Early Hum Dev*. 1988;17(2-3):195-203.
63. Abel DE, Grambow SC, Brancazio LR, Hertzberg BS. Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: A comparison of the near-field versus far-field vessel. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):986-9.
64. Ruma MS, Swartz AE, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise Jr KJ. Angle correction can be used to measure peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(4):397. e1-. e3.
65. Sallout BI, Fung KF, Wen SW, Medd LM, Walker MC. The effect of fetal behavioral states on middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1283-7.
66. 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(5):1370-6.
67. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(2):156-64.
68. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):289-94.
69. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, Bonsel GJ, van der Schoot CE. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion*. 2008;48(8):1721-9.
70. Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. [Antepartum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1987;16(1):101-11.
71. Lee D, Contreras M, Robson SC, Rodeck CH, Whittle MJ. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Transfus Med*. 1999;9(1):93-7.
72. Maayan-Metzger A, Schwartz T, Sulkes J, Merlob P. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F60-2.
73. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e57-e70.

74. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *Bjog*. 2009;116(10):1307-14.
75. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25(9):765-73.
76. Moise Jr KJ, Silvergleid AJ. Prevention of RhD alloimmunization in pregnancy. Up to Date. 2016;12.
77. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):91-6.
78. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*. 1991;77(11):2360-3.
79. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet*. 1988;1(8594):1073-5.
80. Moise KJ, Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):164-76.
81. Moise K. Intrauterine fetal transfusion of red cells. UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-fetal-transfusion-of-red-cells>. 2018.
82. Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, Kanhai HH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):143.e1-6.
83. Westgren M, Selbing A, Stangenberg M. Fetal intracardiac transfusions in patients with severe rhesus isoimmunisation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6626):885-6.
84. Harman CR, Bowman JM, Manning FA, Menticoglou SM. Intrauterine transfusion--intraperitoneal versus intravascular approach: a case-control comparison. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):1053-9.
85. Crawford NEH, Parasuraman R, Howe DT. Intraperitoneal transfusion for severe, early-onset rhesus disease requiring treatment before 20 weeks of gestation: A consecutive case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;244:5-7.
86. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 1):1020-5.
87. Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn--review on current management and outcome. *Expert review of hematology*. 2017;10(4):337-44.
88. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, Bui TH, Ek S, Karlsson A, et al. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(4):266-73.
89. AK FAC. 22 Ethics of fetal therapy. *Fetal Therapy: Invasive and Transplacental*. 1997:345.
90. 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(1):47-53.
91. Giannakouloupoloulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet*. 1994;344(8915):77-81.
92. Drew JH, Guaran RL, Cichello M, Hobbs JB. Neonatal whole blood hyperviscosity: the important factor influencing later neurologic function is the viscosity and not the polycythemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1997;17(1):67-72.

93. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline# 8: the fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;212(6):697-710.
94. Mandelbrot L, Daffos F, Forestier F, MacAleese J, Descombey D. Assessment of fetal blood volume for computer-assisted management of in utero transfusion. *Fetal Ther*. 1988;3(1-2):60-6.
95. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(6):1550-6.
96. Lobato G, Soncini CS. Fetal hydrops and other variables associated with the fetal hematocrit decrease after the first intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(4):349-52.
97. Pasman SA, Claes L, Lewi L, Van Schoubroeck D, Debeer A, Emonds M, et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(2):129-36.
98. Nicolini U, Kochenour NK, Greco P, Letsky EA, Johnson RD, Contreras M, et al. Consequences of fetomaternal haemorrhage after intrauterine transfusion. *Bmj*. 1988;297(6660):1379-81.
99. 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(2):180-6.
100. Lindenburg IT, van Kamp IL, van Zwet EW, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *Bjog*. 2013;120(7):847-52.
101. Zwiers C, Oepkes D, Lopriore E, Klumper FJ, de Haas M, van Kamp IL. The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization. *Prenat Diagn*. 2018;38(12):943-50.
102. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6313):373-4.
103. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146(8):985-7.
104. Rodeck CH, Nicolaides KH, Warsof SL, Fysh WJ, Gamsu HR, Kemp JR. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(6):769-74.
105. Ney JA, Socol ML, Dooley SL, MacGregor SN, Silver RK, Millard DD. Perinatal outcome following intravascular transfusion in severely isoimmunized fetuses. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;35(1):41-6.
106. van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(1):171-7.
107. Osanan GC, Silveira Reis ZN, Apocalypse IG, Lopes APB, Pereira AK, da Silva Ribeiro OM, et al. Predictive factors of perinatal mortality in transfused fetuses due to maternal alloimmunization: what really matters? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(8):1333-7.
108. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, Ek S, Karlsson A, Wikman A, et al. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal diagnosis and therapy*. 2011;30(4):266-73.

109. Oepkes D, Adama van Scheltema P. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(6):432-8.
110. Kamping M, Pasman S, Bil-van den Brink C, Oepkes D, Adama van Scheltema P, Vandenbussche F. Fluid shift from intravascular compartment during fetal red blood cell transfusion. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2013;41(5):550-5.
111. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(8):731-7.
112. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012;206(2):141. e1-. e8.
113. Vatsla D, Deepika D, Sumana G, Suneeta M, Paul V, Deorari A. Treatment of fetal anemia in Rh isoimmunized pregnancies with intrauterine fetal blood transfusion. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2010;60(2):135-40.
114. Deka D, Dadhwal V, Sharma AK, Shende U, Agarwal S, Agarwal R, et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2016;293(5):967-73.
115. Mouw RC, Klumper F, Hermans J, Brandenburg HR, Kanhai HH. Effect of atracurium or pancuronium on the anemic fetus during and directly after intra-vascular intrauterine transfusion, A double blind randomized study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 1999;78(9):763-7.
116. Lindenburg I, Van Kamp I, Van Zwet E, Middeldorp J, Klumper F, Oepkes D. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2013;120(7):847-52.
117. van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2001;185(3):668-73.
118. Yinon Y, Visser J, Kelly E, Windrim R, Amsalem H, Seaward P, et al. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2010;36(5):601-6.
119. JOHNSTONE-AYLIFFE C, Prior T, Ong C, Regan F, Kumar S. Early procedure-related complications of fetal blood sampling and intrauterine transfusion for fetal anemia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2012;91(4):458-62.
120. Lindenburg IT, Wolterbeek R, Oepkes D, Klumper FJ, Vandenbussche FP, Van Kamp IL. Quality control for intravascular intrauterine transfusion using cumulative sum (CUSUM) analysis for the monitoring of individual performance. *Fetal diagnosis and therapy.* 2011;29(4):307-14.
121. Yinon Y, Visser J, Kelly EN, Windrim R, Amsalem H, Seaward PG, et al. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(5):601-6.
122. Altunyurt S, Okyay E, Saatli B, Canbahishov T, Demir N, Ozkan H. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(2):153-6.
123. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, 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(2):141.e1-8.

