



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEBELİKTE RH UYGUNSUZLUĞU TARAMASINDA İSTENEN
İNDİREKT COOMBS TESTİ POZİTİFLİKLERİNİN NEDENLERE
YÖNELİK RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. KAROLİN OHANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEBELİKTE RH UYGUNSUZLUĞU TARAMASINDA İSTENEN
İNDİREKT COOMBS TESTİ POZİTİFLİKLERİNİN
NEDENLERE YÖNELİK RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. KAROLİN OHANOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Ferda Verit ATMACA

İSTANBUL, 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
TABLolar LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.b) <i>İnsidans</i>	3
2.1.c) <i>Rhesus sistemi</i>	3
2.1.d) <i>Rh Alloimmünizasyonu Patofizyoloji</i>	5
2.2. YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞI	8
2.2.a. <i>RhD hemolitik hastalık</i>	9
2.2.b. <i>ABO hemolitik hastalık</i>	10
2.2.c. <i>Diğer kan grubu Antikorları</i>	11
2.2.d. <i>Klinik prezentasyon</i>	11
2.2.e. <i>İmmün Hidrops fetalis</i>	12
2.2. RH UYGUNSUZLUĞU OLAN GEBEYE YAKLAŞIM	16
2.3.A. İLK GEBELİKTE RH UYGUNSUZLUĞUNA YAKLAŞIM	16
2.3.b. <i>Intrauterin Transfüzyon</i>	19
2.3.c. <i>Sonraki gebeliklerde Rh uygunsuzluğuna yaklaşım</i>	20
2.3.d. <i>Prenatal Taramada İndirekt Coombs Testi (İndirekt Antigobulin testi)</i>	23
2.3.e. <i>İndirekt Coombs titre takibi</i>	27
2.3.f. <i>Rh profilaksi</i>	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANı	33
3.2. ARAŞTIRMA EVRENI VE ÖRNEKLEMI	33
3.3. ARAŞTIRMA TİPI VE DEĞİŞKENLERI	33
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DİŞLAMA KRİTERLERI	34

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALIZI	34
3.6. ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ	34
3.7. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ	35
BULGULAR	36
TARTIŞMA	47
SONUÇ	52
REFERANSLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	61



TEŞEKKÜR

Doktorluğun bilgi, çalışkanlık, disiplin, sürekli gelişim ve değişim gerektirmesinin yanında çok büyük bir sabır ve metanet gerektirdiğini öğrendiğim asistanlığımın sonuna gelirken,

Çalışkanlığı ve disipliniyle bizleri her zaman ayakta tutan, enerjisine hayranlık duyduğum Prof. Dr. Fatma Ferda Verit hocama emeklerinden, sabrından ve bana kattıklarından dolayı çok teşekkür ederim.

Perinatoloji ve kadınoğum eğitimim bir yana, ne zaman ihtiyacım olsa bana her yönden mentorluk etmiş ve tüm tez sürecimde yardımını ve emeğini benden esirgememiş olan Op. Dr. Doruk Cevdi Katlan başta olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, başasistanlarıma ve uzman meslektaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Dostlarım Bürge Abiral, Op.Dr. Cem Özcan, Op. Dr. Olcay Seval, Op. Dr. Elif Esendemir ve Op. Dr. Melek Yalçın olmak üzere gece gündüz birlikte çalıştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma varlıkları için teşekkür ederim.

Haklarını asla ödeyemeyeceğim canım aileme, bana olan inançları, maddi ve manevi tüm emekleri ve inanılmaz güçlü kılan sevgileri için minnettarım.

Her zaman yanımda olan ve bizi başka hangi maceraların beklediğini merakla beklediğim

Can yoldaşıma;

Binlerce kez teşekkürler...

Op. Dr. Karolin Ohanoğlu

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Fetomaternal kanama ile ilişkili durumlar.....	6
Tablo 2. Gestasyonel haftaya göre Fetal Hemoglobin Normal Ortalama ve <2 SD değerleri.....	18
Tablo 3. Hatalı İndirekt Coombs Negatif Sonuç nedenleri.....	26
Tablo 4. Hatalı İndirekt Coombs Pozitif Sonuç nedenleri.....	26
Tablo 5. Endikasyonlara göre Rh immünglobulin uygulama yolu ve dozları....	31
Tablo 6. İndirekt Coombs pozitifliklerinin Anti-D durumuna göre oranları.....	36
Tablo 7. Gruplara göre maternal yaş, gravida, parite, abortus sayıları minimum, maksimum ve ortanca değerleri	37
Tablo 8. Gruplara göre bebeklerin doğum haftaları, doğum kiloları ve sezaryen ile doğum ortalama değerleri.....	37
Tablo 9. Anti-D Kaynaklı Olmayan (Grup I) grupta değişkenlerin var olma frekansları ve yüzdeleri.....	39
Tablo 10. Anti-D immünglobuline bağlı (Grup II) grupta değişkenlerin var olma frekansları ve yüzdeleri.....	41
Tablo 11. Etkilenmiş Rh-Rh grubunda (Grup III) değişkenlerin var olma frekansları ve yüzdeleri	44
Tablo 12. IDC pozitiflik nedenine göre değişkenlerin var olma yüzdeleri ve farkları	46

KISALTMALAR

AADP: Antenatal Anti-D profilaksi

DC: Direkt Coombs

Fc: Fragment crystallizable

g/dL: gram/desilitre

IAT: İndirekt Antiglobulin testi

IDC: İndirekt Coombs

Ig: İmmünglobulin

IM: İntramusküler

IV: İntravasküler

IUT: İntrauterin transfüzyon

IVIG: İntravenöz immünglobulin

MCA-PSV: Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity

MoM: Multiples of Median

NSVD: Normal Spontan Vajinal Doğum

PP trx: Postpartum Transfüzyon

PP ex: Postpartum Exitus

Rh: Rhesus

SD: Standart Deviation

USG: Ultrason

Ybü: Yoğun bakım ünitesi

YDHH: Yenidoğanın hemolitik hastalığı

RESİMLER VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Resim 1- Hidrops fetaliste ultrason bulguları.....	13
Şekil 1- Sonraki gebeliklerde Rh uygunsuzluğuna yaklaşım algoritması.....	22
Şekil 2- İndirekt Coombs ve Direkt Coombs testi aglütinasyon şeması.....	24



ÖZET

Amaç: Rh uygunsuzluğu günümüzde hala yenidoğan hemolitik hastalığının en sık karşılaşılan nedenlerinden biridir. Rh uygunsuzluğu taramasında en sık kullanılan yöntem indirekt coombs (IDC) testidir. IDC testi Rh alloimmünizasyonu dışında da birçok sebepten pozitiflik vermektedir. Literatürde IDC testi pozitifliği prevalansı, nedenlerinin araştırılması yönünde kapsamlı çalışma yoktur. Ayrıca, rutin klinikte kritik IDC test titresine ulaşmayan yada Anti-D kaynaklı olmayan IDC test pozitiflikleri genellikle negatif test olarak kabul edildiği için çoğu zaman araştırılmamakta, fetal prognoza etkisi bilinmemektedir. Biz kliniğimizdeki IDC testi pozitifliklerin yüzdesini, nedenleri araştırmayı, nedenlerin oranlarını ve bu nedenlerin prenatal ve postnatal etkilerini bu etkiler arasındaki farkları retrospektif olarak değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada 2016-2019 Ağustos tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi ve Süleymaniye Ek Hizmet Binası'nda gebe polikliniklerinde takip edilen, Rh uygunsuzluğu endikasyonu ile tarama amaçlı IDC testi istenen 18-40 yaş arasındaki RhD negatif gebelerin kayıtları retrospektif olarak sistem üzerinden taranmıştır. IDC testi pozitif olan gebelikler çalışmaya dahil edilmiş ve pozitiflik nedenlerine göre 3 ana gruba ayrılmıştır. Grup I Anti D kaynaklı olmayan IDC pozitifliği, Grup II Anti D immünooglobulin profilaksisine bağlı IDC pozitifliği, Grup III Etkilenmiş Rh-Rh olarak kabul edilen IDC pozitifliği olan hastalardan oluşmaktaydı. Bu gruplarda prenatal ve postnatal sonuçlar incelenerek gruplar arası farklar kıyaslandı.

Bulgular: Total olarak 213 adet indirekt coombs test sonucu pozitifliği mevcuttu. Anti-D kaynaklı indirekt coombs pozitifliği olan 150 hastanın 125 (%83,3) tanesinin gebelik takibi ve sonuç bilgisine ulaşılabildi. Grup I, Grup II ve Grup III'e sırasıyla 63 (%29.6), 95 (%76,0) ve 30 (%24,0) hasta dahil edildi. IDC testi yüksek titrelerde olsa dahi, Grup I ve Grup II'deki hastaların hiçbirinde prenatal yada postnatal dönemde fetal anemi gözlenmemiştir. Grup III'te, Ultrason incelemesinde fetal etkilenme bulgusu, Fetal Hidrops, Doğumda Bebekte Anemi, Yenidoğan YBÜ ihtiyacı, Postpartum Transfüzyon İhtiyacı, Sarılık, Fototerapi İhtiyacı, IVIG uygulaması ve bebek Direkt Coombs pozitifliği parametreleri gözlenme oranları

Grup I ve Grup II ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. (z testine göre $p < 0,05$) Grup I ve Grup II arasında söz konusu parametrelerin gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda etkilenmiş Rh-Rh taramasında kullanılan IDC testinin pozitiflik nedenleri incelendiğinde, büyük bir kısmının Anti-D kaynaklı olmayan sebeplerden ve Rh-D immünglobulin profilaksisine bağlı olduğunu tespit ettik. Prenatal ve postnatal etkilenme yüzdeleri Anti-D kaynaklı olmayan ve Anti-D immünglobulin uygulamasında bağlı IDC pozitif grupta benzer; etkilenmiş Rh-Rh grubunda ise anlamlı olarak yüksek izlendi. Etkilenmiş Rh-Rh grubunda fetal morbidite ve mortalite anlamlı olarak yüksekti. Bu nedenle Rh hastalığı taramasında, gerçek etkilenmiş Rh'in ayırıcı tanısında IDC testi pozitifliğinin nedeninin araştırılması, hastanın mevcut ve geçirmiş olduğu hastalıkların (seroloji, döküntülü hastalıklar, ilaç kullanımı ve antikor pozitifliği yapabilen otoimmün hastalıklar vs) ve Anti-D immünglobulin uygulama geçmişinin sorgulanması önemini vurgulamak istedik.

Anahtar kelime: İndirekt Coombs testi, Rh uyuşmazlığı, Fetus ve Yenidoğanın hemolitik Hastalığı, Anti-D immünglobulin profilaksisi

ABSTRACT

Purpose: Rh incompatibility is still one of the most common causes of neonatal hemolytic disease. The most common method used for Rh incompatibility screening is indirect coombs (IDC) test. However, IDC test positivity results from many reasons other than Rh alloimmunization. There is no comprehensive study in the literature on the prevalence of IDC test positivity and investigating the causes of non-Anti-D-mediated positive results. In routine clinic, positive IDC tests which do not reach the critical titers or the results which are not Anti-D-mediated are generally accepted as negative IDC test result. Fetal prognosis in these scenarios are unknown. We aimed to investigate the prevalence and the causes of IDC test positivity performed in our clinic and to evaluate the prenatal and postnatal effects of these causes retrospectively.

Methods: The records of RhD negative pregnant women between the ages of 18-40 who were tested for screening IDC test with the indication of Rh incompatibility were retrospectively scanned over the system. Pregnancies with positive IDC test were included in the study and they were divided into 3 main groups. Group I was consisted of non-Anti-D-mediated IDC positivity results, Group II Anti D immunoglobulin prophylaxis induced IDC positivity, and Group III was consisted of patients who were considered to be affected by the Rh D hemolytic disease. Depending on the reasons of positivity, prenatal and postnatal outcomes were evaluated. The study took place in Department of Obstetrics and Gynecology of Istanbul Training Hospital of Health Sciences University between August 2016-2019.

Results: There were total of 213 positive IDC test results. Group I, Group II and Group III were consisted of 63 (29.6%), 95 (76,0%) and 30 (24,0%) patients, respectively. Prenatal and postnatal fetal anemia were not observed even in pregnant with high IDC test titer among the patients in Group I and Group II. In Group III, the parameters; Evidence of fetal impact in ultrasound examination, Fetal Hydrops, Anemia in the New Born, Neonatal ICU requirement, Postpartum Transfusion Need, Jaundice, Phototherapy Need, IVIG therapy and newborn's Direct Coombs positivity rates were significantly higher than Group I and Group II. (z test with significance

level of $p < 0.05$) There were no significant differences between Group I and Group II in respect of these parameters and fetal outcomes were similar.

Conclusion: When IDC test positivity reasons were investigated, we found that the most of the positivity results were due to non-Anti-D-mediated reasons and previous Rh-D immunoglobulin prophylaxis applications and prenatal/postnatal prognosis were similar in these two groups. Fetal and neonatal morbidity and mortality rates were higher in “affected Rh- D disease” group. Questioning the current and past diseases (serology, rash diseases, drug use and autoimmune diseases leading to antibody positivity, etc.) of the patient and Anti-D immunoglobulin administration history will help to determine causes of the IDC test positivity. Therefore, this will facilitate to distinguish the patients who are at risk of “affected Rh- D disease”. In conclusion, for proper approach and management for IDC test positivity in Rh disease screening, we wanted to emphasize the importance of determining the underlying causes.

Key Words: Indirect Coombs test, Rh incompatibility, Hemolytic Disease of Fetus and Newborn, Anti-D immunoglobulin prophylaxis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rhesus (Rh) uygunsuzluğu maternal ve fetal Rh tiplerinin diskordansı olarak tanımlanmakta ve maternal Rh sensitizasyon ve bunu takip eden yeni doğanın hemolitik hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. (1) Prenatal ve postnatal bakım ve takiplerdeki gelişmelere rağmen, gebelikte Rh alloimmünizasyonu hala tüm dünyada yenidoğan ölümlerinin özellikle 3. dünya ülkelerinde ve gelişmekte olan ülkelerde önlenebilen önemli bir etkeni olmaya devam etmektedir. (2)

Ülkemizde RhD immünglobulin profilaksisinin yaygın olarak uygulanması sayesinde Rh immünizasyonu ve buna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı insidansı anlamlı şekilde düşmüştür. Ayrıca, tanı, takip ve tedavi seçenekleri ile gerekli müdahaleler zamanında yapılırsa gebelikte izlenen alloimmünizasyonun prognozu genellikle iyidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi için gebelik takiplerinde maternal ve paternal kan gruplarının belirlenmesi ve gerekirse antikor taraması geciktirmeden yapılmalıdır. Rh negatif gebelikler riskli gebeliklerdir ve %1-2,5 oranında perinatal kayıp kaydedilmiştir. (3) Bu veriler uluslararası veriler olmakla birlikte Rh antijeninin genetik lokusu Rh uygunsuzluğu olan çiftlerde maternal Anti-D antikorunu tespiti için tanı yöntemlerini gerekli kılar. Maternal antikor titrelerinin takibi, paternal zigosite tespiti, maternal kanda fetal DNA incelemesi, ultrason-Doppler, amniyosentez ve fetal kan örnekleme RhD alloimmünizasyonu olan vakalarda doğru zamanda (4) intrauterin transfüzyon veya erken doğumdan fayda sağlayabilecek fetusların tespiti için yapılabilen ek tetkiklerdir. (5)

Bu çalışmada hastanemizde takip edilen, Rh uyumsuzluğu endikasyonu ile gebelerden tarama amaçlı istenen indirekt coombs testlerinin pozitiflik oranlarının, Anti-D kaynaklı olan ve olmayan pozitiflik yüzdelerinin, Anti-D kaynaklı olanların Rhlg uygulamasına bağlı ve etkilenmiş Rh-Rh'a bağlı olanların gruplanması, perinatal yakın takip ve tedavi ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİKTE Rh(D) ALLOİMMÜNİZASYONU

2.1.a. Tanım ve Tarihçe

Yenidoğanın hemolitik hastalığı tıbbi literatüre ilk kez Fransa'da 1609 yılında girmiştir. İlerleyen yıllarda 1932 yılında Diamond ve ark. tarafından RhD alloimmünizasyonu ile fetal hidrops, sarılık, anemi ve eritroblastozis fetalis arasındaki ilişkiyi tanımlanmıştır. (6) 1939 yılında Levine tarafından yayınlanan bir vakada, eritroblastozis fetalisli bir ölü doğum sonrasında, ABO-uyumunu sağlayan kocasından alınan kan ile bir kadın hastaya uyguladığı kan transfüzyonuna bağlı kan transfüzyon reaksiyonu gelişmesi üzerine, alloimmünizasyonda ABO dışında bir faktörün olduğu düşüncesi ortaya koyulmuştur. (7) Rh faktörünün tıbbi literatüre girmesi ise 1940 yılında, Landsteiner ve Wiener tarafından sağlanmıştır. Yapılan deneyde, Rhesus maymunlarına karşı oluşturulan tavşan serumunun, insan serum örneklerinin %85'ini aglutine ettiği bulunmuş ve bu seruma 'Rh faktör' adı verilmiştir. (1) 1941 yılında Levine ve ark. maternal Rh antikorlarının hidrops fetalis, ikterus ve yenidoğanın ciddi anemisi ile karakterize eritroblastozis fetalis sendromundan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. (8) Günümüzde Rh uygunsuzluğunda, Rh-D antikor tarama testi olarak kullanılan antiglobulin testinin klinik olarak ilk uygulaması 1945 tarihinde R. R. Coombs tarafından yapılmıştır. Coombs testinin isim babası olan R. R. Coombs antiglobulin testinin non-aglutine kırmızı kan hücre antikorlarının (indirekt antiglobulin testi, indirekt coombs testi) veya sensitize kırmızı kan hücrelerinin (direkt antiglobulin test, direkt coombs testi) saptanmasında kullanabileceğini göstermiştir.(8) Kan grubu RhD negatif olan kadınlarda, RhD pozitif bir bebeğe gebe kalınması veya RhD pozitif kan hücrelerine maruziyet sonrası Anti-D antikorları gelişme riski oluşur. Rh hastalığı veya Rh hemolitik hastalığı, fetus ile anne arasındaki RhD antijeni uyumsuzluğuna ve maternal duyarlanmaya bağlı oluşan sonuçlar olarak tanımlanır. (3) 1961 yılında Sir William Liley amnion mayisinde değişen bilirubin seviyelerinin (delta OD450) ölçümünü ve gestasyonel haftaya göre değişimini baz alan bir tablo geliştirmiştir. Bu tabloda 27-40. gebelik haftaları arasındaki Rhesus hastalığının ciddiyetini belirleyen 3 zon bulunmaktaydı. (9) Tablo, bu haftaları kapsayan gebelik süreleri açısından klinik olarak faydalı bulunsa da 1993 yılında erken gebelik

haftalarını da kapsayan Queenan tablosu, yenidoğanın hemolitik anemisi tayini açısından yol gösteren gelişmeler sağlamıştır. (8)

2.1.b. İnsidans

Dünyada Rh uygunsuzluğu prevalansı Anti-D immünglobulin profilaksisi uygulamasına rağmen 100,000 canlı doğumda 276 (%0,28) olarak tahmin edilmektedir.(10) Rh negatif gebelikler yüksek riskli gebeliklerdir ve %1-2,5 oranında perinatal kayıp kaydedilmiştir. (4) Rh uyumsuzluğuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı son 60 yılda Avrupa ve Amerika'da fetal ve neonatal hemolizin en yaygın sebebi olmakla birlikte, Rh profilaksisi uygulanan ülkelerde vaka sayısı her geçen gün azalmaktadır. ABO kan grubu uyumlu, RhD negatif kadınların %16'sı ilk gebeliklerinde immünize olurken bu olguların %2'si bu gebelikleri sırasında; %7'si doğumu takiben 6 ay içinde; %7'si de ikinci gebeliklerinde immün yanıt oluşturmaktadır.(8) ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (U.S. Center for Disease Control and Prevention) verilerine göre, ABD'de 1996 yılında, yenidoğanın hemolitik hastalığına (eritroblastozis fetalis) ve sarılığa bağlı 21 çocuk ölümü kaydedilmiştir. ABO Rh negatif gebe kadınlarda, kan grubu tayini gerekli önlemin alınmasını ve fetus için riskleri aza indirmeyi sağlar. (11) Eritroblastozis yılda yaklaşık 4000 bebek için ciddi bir medikal sorun oluşturmaktadır. Bu bebeklerin %15'i doğmadan önce ölmektedir. Doğanların bir kısmı ise sarılık ve sarılık sonucu sağırlık, konuşma bozuklukları, serebral palsi ve mental retardasyon problemleri ile yaşamak zorunda kalmaktadır. (6)

2.1.c. Rhesus sistemi

Rh antijenleri eritrosit membran yüzeyinde yerleşmiş olan lipoprotein molekülleridir. Rh sisteminde 50'den fazla antijen bulunmaktadır. Farklı Rh fenotipleri ve klinik etkileri bilinmelidir. Antikor üretimini indükleyen en yaygın Rh antijenleri, 1.kromozom üzerinde kodlanan D, C, c, E ve e antijenleridir. Antijenler arasında "d" antijeni ise bulunmamakta, C ve c, E ve e alleleri ise farklı şekillerde eksprese olabilmektedir. Bu antijenlerin 3 farklı antijenik yapıda ve her iki gen allelinde olduğu belirtilmiştir. (DEc/cde, CDe/Cde, Cde/ cDe gibi) (8)

RhD proteini üzerinde RHD geni tarafından kodlanan D Antijeni diğer antijenler içinde en immunojenik olan olduğu için klinik kullanımda önemlidir. (12) Beyaz popülasyonunun %85'i Rh pozitif iken %15'i Rh negatiftir. RhD pozitif kişilerin yaklaşık %40 kadarı D Antijeni için homozigot (DD); iken diğerleri heterozigottur (Dd). Eğer baba homozigotsa, çocuk %100 Rh (+), heterozigotsa %50 Rh (+) olur. Dolayısı ile Rh (-) şahıslar %100 homozigottur. (11) Beyaz ırkta, RhD negatif hastalarının genetik fenotipindeki moleküler faktör, D geninin yokluğudur. (13) D ve C proteinlerinin ekstramembranöz bölümündeki bir aminoasidin değişimi ile G fenotipi oluşur. (6) Bu nedenle bu değişimin mevcut olduğu, D ve/veya C pozitif olan kişilerin birçoğu aynı zamanda G pozitifdir. Ancak, G geni sadece D ve/veya C geni varlığında mevcuttur. D ve C genleri yokluğunda G geni de eksiktir. Her 3 antijeni de eksik olan bazı bireyler C ve G antijenlerine karşı alloimmünize olurken D antijenine karşı antikor oluşturamazlar. D Antijeninin 5 tiplmesi mevcuttur:

- 1) "Common D Antijeni": Tüm epitoplari mevcut olan D Antijendir
- 2) Weak D (zayıf D) ve Du Antijeni: D Antijen miktarı görece azdır
- 3) Parsiyel D Antijeni, D Antijenin tüm epitoplari değil bir kısmının bulunduğu antijen
- 4) Parsiyel zayıf D Antijeni: Parsiyel D Antijenin sayı olarak az olduğu antijen
- 5) Yüksek D Antijeni: Normal D Antijeni yüksek oranda kromozomal yapı içinde bulunmaktadır (15)

Yapılan testler sonucu "Zayıf D veya Du " antijeni olduğu tespit edilen hastalar serolojik açıdan "zayıf D fenotipli", nihai olarak RhD (+) kabul edilmelidir. Bu nedenle Anti- D immünglobulin profilaksisine gerek yoktur. Fakat, zayıf D veya DU Antijeni taşıyan fetuslarda, anne RhD (-) ise Anti-D immünoprofilaksisi yapılmalıdır. Parsiyel D Antijeni taşıyan olgularda da fenotip RhD (+) olmasına rağmen literatürde bu olgularda Rh-Rh alloimmünizasyonu vakaları bildirildiği için RhD (-) gibi kabul edilmeli ve Rh uyumsuzluğu durumlarında da mutlaka Anti-D immünglobulin uygulanmalıdır.(16)

Rh negatif kan grubu, Avrupa genelinde yaklaşık %30-35 oranında, Amerika'da %15 oranında, Türkiye'de ise Rh negatif kan grubu prevalansı yaklaşık %13 olarak kaydedilmiştir. (6)

2.1.d. Rh Alloimmünizasyonu Patofizyolojisi

Bireylerin kan hücrelerinde kendi antijenlerine karşı antikor mevcut değildir. Ancak, başka bir bireyden alınan ve farklı antijenler ile kaplı RBC'ler kişinin dolaşımına geçtiği zaman, alıcının retiküloendotelyal sistemi (RES) bu hücreleri yabancı RBC'ler olarak algılar ve immün sistemi bu hücreleri öldürmek üzere aktive eder.(17)

Gebeliğin 38. gününe kadar, RBC membranında, D antijeni eksprese edilmeye başlar.(18) Diğer antijenlerin aksine (ör: A, B, M, N) D Antijeni sadece RBC üzerinde yer alır. Maternal immün sistemin D pozitif RBC'lere maruziyet sonrasında D alloimmünizasyonu gelişir. (19) Plasenta, maternal ve fetal kompartmanlar arasında sağlam bir bariyer olsa da plasental aralık her iki kompartman arasında hücrelerin ve serbest DNA parçacıklarının transportuna izin verir. (20) Maternal dolaşımında Anti-D IgG antikorları oluşuktan sonra, bu antikorlar plasentadan geçerek fetal RBC'leri etkiler. Daha sonra da opsonize olan bu RBC'ler fetusun dalağındaki makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Maternal alloimmünizasyona yol açan sebepler:

- Gebelik sırasında transplasental fetomaternal kanamada (Tablo 1) oluşan Rh alloimmünizasyonunda, ilk fetomaternal kanamada ve ilk maternal-fetal kan temasında, maternal primer immün yanıt zayıftır. Çünkü ilk duyarlanma oluşurken Ig M yapısında antikor oluşur ve bu antikor da plasentayı geçmez. Ancak sekonder immün yanıt oluştuğunda (örneğin ikinci gebelikte) ise Ig G yapısında antikorlar oluştuğu için plasentayı geçer ve dolayısı ile fetal kanda hemolize neden olmaktadır. Ayrıca bu duyarlanma daha az miktarda eritrosit miktarı ile ve daha hızlı/kısa zamanda gerçekleşir.
- D pozitif kan ile kontamine iğne enjeksiyonu (21)
- D pozitif kan ile transfüzyonu
- D uyumsuzluğu olan allojenik hematopoeitik kök hücre transplantasyonudur. (22)

Tablo 1. Fetomaternal kanama ile ilişkili durumlar

Doğum
Kürtaj, spontan düşük
Ektopik gebelik
Parsiyel molar gebelik
Koryon villüs örneklemesi
Kordosentez
Girişimsel fetal işlemler (ör Fetoskopi)
Amniosentez
Ekternal sefalik versiyon
Dekolman plasenta
Antenatal hemoraji
Maternal abdominal travma (ör: trafik kazası, kurşunlanma vs)

Uyumsuz kan transfüzyonunu engellemek için hastalar, ABO ve RhD gruplarına göre test edilse bile, genel popülasyonda transfüzyona bağlı alloimmünizasyon %1-10 arasında değişmektedir. (23) Hemoglobino patiler ve hematolojik malignitelere bağlı, böbrek yetmezliği veya organ transplantasyonundaki gibi kronik olarak tekrarlayan kan transfüzyonları yapılan hastalarda alloimmünizasyon oranı %60'lara kadar yükselebilmektedir. (24) Duyarlanma söz konusu olduğunda gebeliğinde hidrops fetalis gibi fetusta ölümcül sonuçlara yol açacak riskler taşıdığı için gebe olan veya gebelik ihtimali olan kadın hasta popülasyonu transfüzyon merkezleri için en riskli gruplardan birini oluşturmaktadır. Ancak, RBC'nin RhD dışındaki tüm yabancı antijenlerine uyacak şekilde transfüzyon yapmak lojistik açıdan zordur. (25) Doğumda ya da doğum sonu kanamaya bağlı transfüzyon gereksinimi olan bir annede yüksek frekanslı bir RBC antijenine karşı antikor varsa, transfüzyon süreci RBC alloimmünizasyonu ile komplike hale gelmektedir.

Transplasental fetomaternal kanama ise maternal D alloimmünizasyonun temelindeki mekanizmadır. Flow sitometri yöntemiyle yapılan çalışmalarda tüm gebeliklerde totalde küçük (0,1 mL) miktarlardaki fetal RBC'nin maternal dolaşıma

geçebildiği gösterilmiştir. (26) Ancak bu rakama doğum sırasında bile ancak %50 olguda ulaşılabilir. Spontan fetomaternal kanamanın miktarı ve sıklığı gebelik haftası ilerledikçe artmakta ve doğum sırasında maksimuma ulaşmaktadır. (27) Maternal kanda 0,01 ml fetal hücreye birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerde sırasıyla %3, %12 ve %46 oranında rastlanır. Fetomaternal kanamanın erken belirteçleri bilinmemekle birlikte vakaların %80'inde neden tanımlanamamaktadır. (28) Literatürde, D Antijeni taşıyan (RhD(+)) kırmızı kan hücrelerince tespit edilebilen bir maternal maruziyeti yani duyarlanmaya neden açacak bilinen bir sebep olmadan, D Antijenine karşı alloantikör oluşumuna dair 6 vaka bildirilmiştir. (5) Bu vakalar, klinik olarak fark edilmeyen erken gebelik kayıplarına ("vanishing twin" dahil) bağlı olabilir. Rh uyumsuzluğu olan herhangi bir kan maruziyeti öyküsü olmayan primigravidlerdeki fetal isoimmünizasyon gelişimini açıklayan başka bir neden ise özellikle in utero maternal antijen maruziyeti açıklayan "büyükanne hipotezi" (grandmother theory) teorisi olabilir. Bir fetus Rh negatifse ve anne Rh pozitifse, maternal fetal transplasental kanama yoluyla fetus maternal Rh antijenine maruz kalabilir. Bu gibi durumlarda, fetus bağışıklık sistemi Rh pozitif antijen için kalıcı bir bellek geliştirir. Fetus daha sonra kendi bir anne olduğu zaman ve bu gebeliğindeki fetuse ait yeni bir D Antijeni yüküne maruz kaldığında (büyükanne bağlantısı) bu bellek aktive olur ve sekonder bir bağışıklık tepkisi oluşur. Daha sonra D negatif yenidoğanda bu D pozitif hücrelere düşük seviyede bir antikör yanıtı oluşur ve immünizasyon meydana gelir. (2) Bunun yanı sıra, D negatif bireylerde meydana gelecek immün yanıt derecesi, D pozitif RBC infüzyonunun miktarına yani infüzyon yapılan kan volümüne de bağlıdır. Bazı kişilerde 0,5 ml RBC volümü, immün sistemin Anti-D yanıtı oluşturmasına yetebilmektedir. (19) Antikör yanıtı yavaş bir şekilde gelişir ve maruziyetten sonra serolojik olarak saptanabilmesi için 5 ile 15 hafta arası bir süre geçmesi gereklidir. Primer immün yanıtın oluşması, annenin maruz kaldığı fetal kan volümü dışında birçok faktöre bağlı olabilir. Fetomaternal kanamanın sıklığına ve anne ile bebeğin ABO uyumlu olup olmaması bu faktörlerden bazılarıdır. (19) Nicoloides ve ark. maternal serum Anti-D antikör konsantrasyonu ile Rh immünizasyonu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, fetal anemi derecesi ile maternal serum Anti-D antikör konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Serum

Anti-D miktarı ne kadar fazla ile fetal kırmızı hücrelerin destrüksiyonu doğru orantılı olacak şekilde fazla olmaktadır. (29)

Maternal antikorların subtipleri ve glikozilasyonu yanı sıra kan grubu antijenlerini yapısı, yoğunluğu, olgunluğu ve doku dağılımı; transplasental IgG transportunun etkinliği, fetal dalağın fonksiyonel maturitesi; Fc reseptör fonksiyonunu etkileyen polimorfizmlerin düzeyi ve human lökosit antijen (HLA)-ilişkili inhibitör antikorların etkileri de ise tam olarak anlaşılmamıştır. (30) Hem fetusun RBC'lerinin immünojenitesi hem de annenin buna olan immüjenik yanıt kapasitesi patogeneizde rol oynar. Literatürde bazı vakalarda AIDS hastalığı gibi immün yetmezlikli hastaların D antijenine karşı alloantikörünün oluşturamadıkları kaydedilmiştir. (31)

Maternal antikorların transplasental olarak transfer olması yenidoğanda hemolitik anemiye yol açmaktadır. Fetal aneminin ciddiyeti temel olarak mevcut antikor konsantrasyonu ve yoğunluğundan etkilenmektedir. İn utero ciddi hemolitik hastalık anazarka (yaygın ödem) ve kalp yetmezliğine yol açan progresif anemi ve hipoalbuminemi ile karakterizedir. Bu seviyeye gelmiş bir anemi de genellikle in utero ölümlere yada erken neonatal kayıplara yol açar. Yaşayan bebeklerde ciddi sarılık, anemi, ve kernikterus nedeni ile ölüm veya YDHH nedeniyle meydana gelen beyin hasarı kaydedilmiştir. Bu komplikasyonlar prepartum yada postpartum exchange kan transfüzyonları ile tedavi edilebilir. (8)

Fetal-Neonatal Anemi Komplikasyonları

- Fetal Hidrops
- İn utero fetal ölüm
- Hepatosplenomegali
- Yenidoğan sarılığı
- Neonatal Kernikterus ve komplikasyonları (letarji, hipertonsite, iştih kaybı, serebral palsy ve öğrenme bozukluğu)
- Neonatal anemi

2.2. Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı

Yenidoğanın hemolitik hastalığı (YDHH) fetal kaybın ve yenidoğan bebek ölümlerinin majör nedenlerindedir. İlk kez 1609 yılında Fransız bir ebe tarafından

gerçekleştirilen ikiz gebelik doğumu sonrasında bebeklerden birinin şişmiş olduğu ve doğumdan sonra saatler içinde de öldüğü diğer bebekte ise günler içinde sarılık meydana geldiği bilgisi ile yenidoğanın hemolitik hastalığı literatüre kaydedilmiştir. Takip eden 300 yıl içerisinde, benzer vakalar tanımlanmış ve bu vakalardaki yenidoğanların hepsi de ölmüştür. (32)

YDHH ya da eritroblastozis fetalis, fetusun RBC'lerinin maternal immünoglobulin G (IgG) antikorları tarafından yıkılması sonucunda meydana gelir. Bu antikorlar, annede eksprese edilmeyen bir RBC antijenini eksprese eden fetal eritrositlerin, maternal dolaşıma girmesi sonucunda üretilir. Maternal antikorların plasentadan geçişi IgG molekülünün Fc komponentine bağlıdır. IgA ve IgM'de Fc komponenti bulunmadığı için ve sadece maternal IgG plasentadan geçebildiği için immünoglobulinler içinde sadece IgG YDHH'ye yol açar. (33) Neonatal hiperbilirubinemi ve yenidoğan sarılığı hemen hemen tüm yenidoğanlarda görülebilmektedir. Erken fark edilip, takip edildiği ve şiddetli hiperbilirubinemisi olmayan (term bebekte total bilirubin >428 µmol/l) vakalarda erken tedavi yapıldığı takdirde YDHH benign sayılabilecek bir durumdur. (3) Majör risk faktörleri arasında neonatal hemoliz (Rh hastalığı), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği, enfeksiyonlar ve familyal ve genetik birçok bozukluk bulunmaktadır. Preterm doğum gibi yenidoğanı bilirubin nörotoksitesine karşı daha dayanıksız kılan durumların yanı sıra, yetersiz anne sütü alımı veya dehidratasyon da şiddetli hiperbilirubinemiye yol açabilir. (34)

Alloimmün YDHH primer olarak majör kan grupları ile ilgilidir; Rhesus (Rh), A, B, AB, ve O. Kell, Duffy, MNS, P ve Diego sistemleri gibi minör kan grup uyumsuzlukları da belirgin anemilere yol açabilir.

2.2.a. RhD hemolitik hastalık

YDHH orijinal tanımında hastalığın en ciddi formu (hidrops fetalis) ile ilişkili olan RhD uyumsuzluğu vardır. Rh negatif hastalarda da RhD geni yoktur (Beyaz ırkta) veya RhD geninde alterasyonlar (çoğunlukla Afrika kökenlilerde) mevcuttur. (35) RhD negatif annede duyarlanma önceki gebelikte Rh pozitif fetusa gebe kalma yada daha önceden Rh pozitif RBC içeren kan transfüzyonu öyküsü ile oluşur. Transfüzyon öyküsü yoksa, ilk gebelikte Rh'a bağlı YDHH genellikle izlenmez. Antenatal Rh(D)

immünglobulin profilaksisi, sayesinde RhD negatif gebelerde alloimmün sensitizasyon oranları belirgin olarak azalmıştır. Etkilenmiş yenidoğanda, Rh'a bağlı YDHH prezentasyonları hafif, kendini sınırlayan (self-limited) hemolitik hastalıktan hayatı tehdit eden ciddi anemiye (hidrops fetalis) kadar uzanabilir. YDHH ciddiyeti takip eden gebeliklerde artan antijen-antikör yükü nedeni ile giderek şiddetlenir. Hiperbilirubinemi genellikle doğumu takiben ilk 24 saatte gözlenir. Etkilenmiş gebeliklerde intrauterin transfüzyonlar ve erken doğum gibi in utero müdahaleler, hastalığın kötüleşmesini engelleyerek, neonatal morbidite ve mortalite oranlarını azaltır. (36)

2.2.b. ABO hemolitik hastalık

ABO sisteminde 4 major kan grubu bulunmaktadır: A, B, AB ve O. Yaşamın 3-6. aylarında insanlar bakteri ve yiyeceklerde bol bulunan Antijenlere karşı A ve/veya B Antikorları üretmeye başlar. ABO uyumsuzluğu, feto-maternal kan grubu uyumsuzluklarının en sık görünen tipidir. Rhesus hastalığının aksine fetustan daha çok yenidoğan için problem teşkil eder. (37) Çoğu özellikle kan grubu O olan annelerde olmak üzere ilk gebelikte birlikte meydana gelir. (38) ABO uyumsuzluğu tüm gebeliklerin yaklaşık %15'inde izlenir. Bu gebeliklerin de sadece %4'ünde neonatal hemolitik hastalık izlenmektedir (tüm gebeliklerin %0,6'sı). Anemi nadir izlenmekle birlikte klinik olarak asıl sorun sarılıktır. ABO hemolitik hastalık Afrika kökenlilerde daha sık ve daha şiddetli olarak izlenmektedir. (39) Bunun yanında, ABO uyumsuzluğuna bağlı gelişen YDHH kliniği, RhD uyumsuzluğuna bağlı gelişene kıyasla çok daha hafiftir. Etkilenmiş bebekler doğumda çoğunlukla asemptomatik ve/veya hafif anemik olabilirler. Genellikle doğumdan sonra ilk 24 saat içinde hiperbilirubinemi izlenir. ABO uyumsuzluğuna bağlı gelişen YDHH olan bebeklerin tedavisinde fototerapi genellikle yeterli olmaktadır. (40) Yapılan prospektif bir çalışmada, maternal IgG Anti-A ve Anti-B titresi >512 olduğu durumların müdahale gerektiren (ör: fototerapi, intravenöz immün globülin (IVIG) veya exchange transfüzyon) ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. (41)

Sadece ABO uyumsuzluğunun neden olduğu hidrops fetalis vakası literatürde sayılı sayıda mevcuttur. (37) Ayrıca ABO uyumsuzluğu tablosunda genellikle belirgin

bir hemoliz tablosu pek görülmez. Bu tabloda hemolizli bebeklerin yaklaşık %0,1'inden daha azında exchange kan transfüzyonu gerekmiştir. (42) ABO uyumsuzluğuna bağlı YDHH, O kan gruplu annelerde daha sık rastlandığı için bazı merkezlerde O kan grubu olan anneden doğan bebeklerde, kan grubu tayini yanı sıra antikor aracılı hemoliz taramasını da rutin hale getirilmiştir. (38)

2.2.c. Diğer kan grubu antikorları

Kan grubu antijen dağılımında ırksal farklılıkların yanı sıra, Uluslararası Kan Transfüzyonu Derneği (International Society of Blood Transfusion) tarafından tanınan, yaklaşık 300 antijenden daha fazlasını içeren toplam 33 kan grubu sistemi bulunmaktadır. (43) ABO ve Rh grupları dışında, YDHH ile ilişkilendirilen Kell, Duffy, Kidd, MNS ve P dahil olmak üzere birçok kan grubu mevcuttur. En sık görülen minör kan grubu antikorları Kell antijenine karşı oluşmaktadır. (44) Daha önceki gebeliğe, kan transfüzyonuna ve/veya bu antijenleri eksprese eden bakteri veya virüse maruziyete bağlı olarak antikorlar gelişmiş olabilir.

Rh'a bağlı YDHH'nin en sık görülen nedeni RhD uyumsuzluğu olsa da D antijeni dışında 44 adet Rh antijeninin, özellikle de E ve C antijenleri YDHH ile ilişkilendirilmiştir. (45) Bu ve diğer kan grupları ile ilişkilendirilen YDHH kliniğinde hafif hiperbilirubinemi ile ve özellikle Kell antijeni varlığında hidrops fetalis dahil çok ciddi hastalık tablosu gözlenebilir. Kell antijeni insidansı tahmini %0,1; Kell antijeni nedeni ile Kell alloimmunizasyonunun gebe kadınlardaki insidansı %0,1-0,3 arasındadır (46) ve genellikle maternal transfüzyon sonrası ortaya çıkar. (47) Ancak yenidoğanda Kell hastalığına çok sık rastlanmamakla birlikte sayılan subgruplar arasında anti-Kell'e bağlı gelişen YDHH ciddi bir tablodur ve intrauterin müdahale gerektirebilir. (48)

2.2.d. Klinik prezentasyon

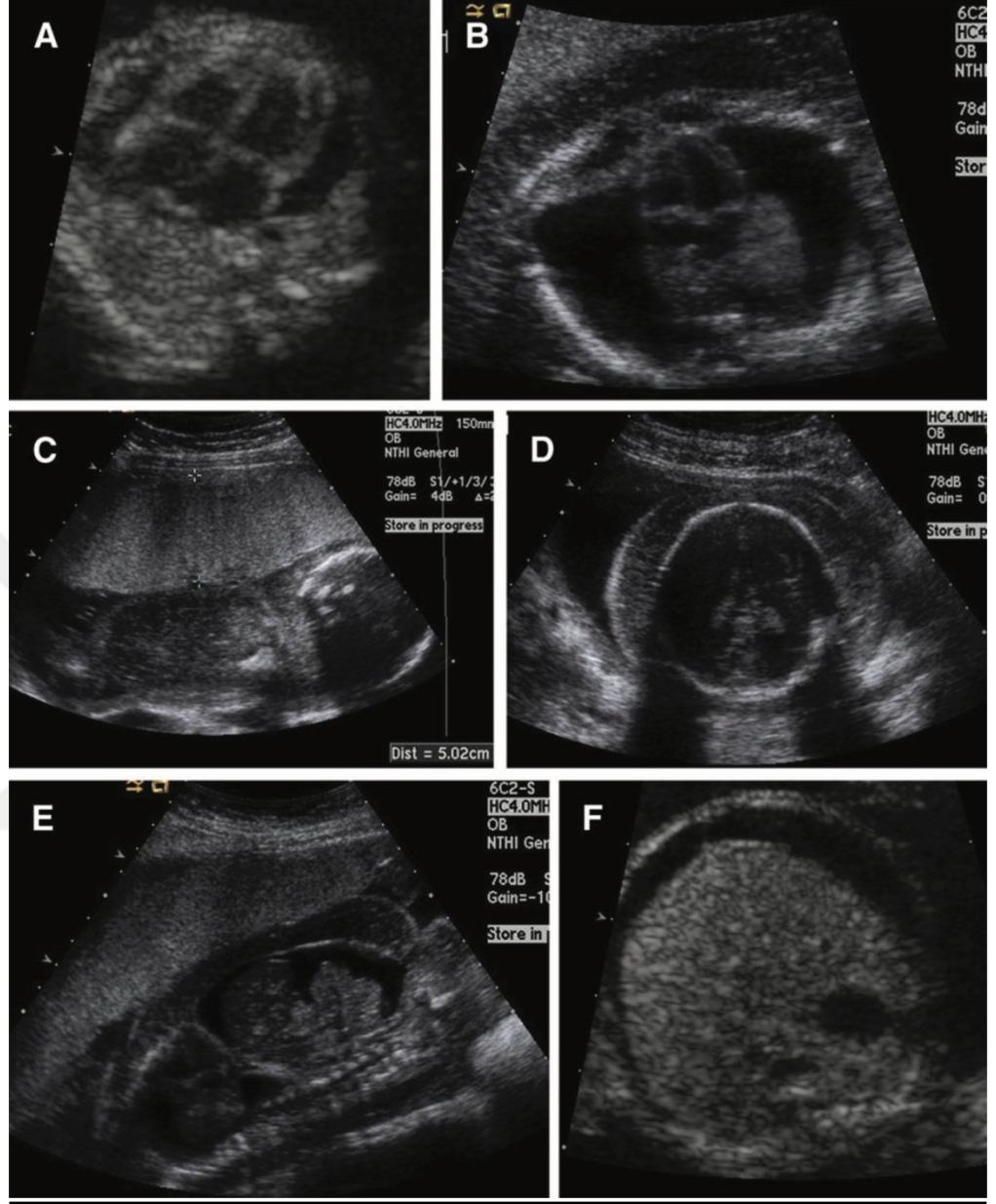
YDHH hafif, kendini sınırlayan ("self-limited) hemolitik hastalıktan (örneğin; hafif-orta anemi ile seyreden hiperbilirubinemi) hayatı tehdit edecek (örneğin; hidrops fetalis tablosu) anemiye kadar geniş bir klinikle prezente olabilmektedir.

Hafif-orta ciddiyette hastalık tablosunda az etkilenen bebeklerde kendini sınırlayan bir hemolitik hastalıkla prezente olmaktadır, bu bebeklerde doğumu takiben ilk 24 saat içinde hiperbilirubinemi meydana gelir. Ayrıca letarji veya taşikardinin eşlik ettiği semptomatik anemi tablosu da izlenebilir. YDHH tipine göre aneminin derecesi değişmektedir. ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde doğumda anemi görülmez yada hafif bir anemi tablosu izlenebilir. Ancak, Rhesus veya başka minör kan grubu uyumsuzluklarında RBC transfüzyonu gerektirebilen ciddiyette semptomatik anemi görülebilir.

2.2.e. İmmün Hidrops fetalis

Hidrops fetalis veya fetal hidrops iki yada daha fazla fetal kompartmanda anormal sıvı koleksiyonu ile seyreden, intrauterin ve neonatal hayatı tehdit eden ölümcül bir tablodur. Hidrops fetalis tanısı genellikle ultrason incelemesi ile konulabilmekle birlikte az sayıda vakada, fetusta sıvı birikimi fazla değilse ultrason incelemesinde tanı atlanabilir. Bazı vakalar spontan abort ettiği yada tanı fetal kayıp meydana gelene kadar konamadığı için hidrops fetalisin gerçek insidansı net değildir. Literatürde 1/1500 ile 1/3000 arası gebeliğin hidrops fetalisten etkilendiği belirtilmiştir. Kısaca immün hidrops fetalis ve non-immün hidrops fetalis olarak iki grupta kategorize edilmiştir. Tarihsel olarak literatürde hidrops fetalis, gelişmiş ülkelerde profilaktik Anti-D immünglobülin uygulaması öncesinde kaydedilen Rh alloimmünizasyon vakalarının bir sonucu olarak kaydedilse de gelişmemiş ülkelerde hala önemli bir problem teşkil etmektedir. (49) RBC hemolizi dışında oluşan hidrops fetalis nonimmün hidrops fetalis olarak adlandırılmaktadır ve ilk kez 1953 yılında Dr. Potter tarafından tanımlanmıştır. (39)

Hidrops Fetalis



Resim 1. Hidrops Fetalis- Renuka Sekar (50)

Fetal hidropsta ultrason bulgular. (A) Perikardiyal efüzyon, (B) plevral efüzyon; (C) plasental kalınlıklaşma, kalınlık >4 mm, (D) fetal kafatasında cilt ödemi, (E) assit, assit içinde serbest yüzen barsak ansları (F) fetal karaciğer ve mide seviyesinde, üst abdomende assit

DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.83443>

İmmün hidrops fetalise yol açan

Maternal nedenler:

1-Hemoglobinopatiler: Alfa ve Beta Talasemiler. Alfa talasemi özellikle Barts hemoglobinopatisi ciddi anemiye yol açar. (51)

2-Enfeksiyonlar: Sitomegalovirus, toksoplazma, parvovirus (52) (eritrojenik), sfiliz ve Zika virüs enfeksiyonları plasentayı geçerek eritropoezi baskılar, miyokardite, hemolize ve hepatite yol açabilir.

3-Otoantikörler

Plasental nedenler: Koryoanjomalar, monokoryonik ikiz gebelikler

Fetal nedenler:

1. Kromozal—Trizomi ve 45XO (Turner sendromu) (53)

2. Yapısal

- Yüzde ve boyunda fetal tümör
- Kardiyak (kardiyomyopati, tümörler- rabdomyoma, miyokardit, ve anormal fetal kalp hızı- taşikardi veya bradikardi)
- Torasik —pulmoner havayolu malformasyonları (54) (mikrokistik veya makrokistik) özellikle mediastinal shift, bronkopulmoner sekestrasyon, konjenital hiperinflasyon obstruktif hava yolu sendromu, primer lenfatik anomali)
- Konjenital diyafram hernisi- özellikle mediastinal shift varsa
- Abdomen— fetal abdomende tümörler veya kistler, barsak dilatasyonu veya obstrüksiyon/volvulus, mekonyum peritoniti
- Sakrokoksigeal teratomlar— bu tümörler yüksek kardiyak outputa bağlı anemiye yol açar
- Dental hemanjiomlar, arteriovenöz malformasyonlar (AVM), duktus venosus agenezisi ve umbilikal kord varisleri

- İskelet displazileri
- Kistik higroma ve lenfatik obstrüksiyon

İmmün hidrops tablosunda en sık neden Rh uyumsuzluğu olsa da Kell, Duffy ve diğer kırmızı hücre antikorlarının git gide artan oranlarda YDHH'a yol açan immün hidrops tablosuna yol açtığı kaydedilmiştir. Lewis ve p antikorları ise YDHH tablosunda nadiren rol oynar. Fetal hidrops oluşma mekanizmasında fetal anemi rol oynamaktadır. Özellikle annesinden farklı kan grubuna sahip olan fetusta, fetal kan hücrelerinin plasentayı geçen antikorlar tarafından parçalanması ile fetal anemi oluşur. Anemi fetusun kardiyak outputunu arttırarak kardiyak yetmezliğe ve hidropsa gitmesine yol açar. (40) Hidrops oluşumunda plazma ve dokular arasında anormal sıvı hareketi ile lenfatik dönüşteki dengesizlik temel mekanizmayı oluşturur. (55)

Hidrop Fetalis patofizyolojisinde 4 temel teori benimsenmiştir:

1. Kalp yetmezliği veya venöz dönüşün obstrüksiyonu hidrostatik kapiller basıncı arttırmaktadır,
2. Albümin üretimini azaltan hepatik konjesyon, düşük plazma onkotik basınca yol açmaktadır,
3. Lenfatik akımda obstrüksiyon,
4. Periferel kapiller bütünlükte hasar

Tüm bu mekanizmanın sonucu olarak hidrops gelişen fetusta, ciddi anemiye eşlik eden cilt ödemi (>5 mm), perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon veya assit izlenebilmektedir. Bazı hastalarda, bu durum plasental ödem (plasental kalınlık 2.trimester > 4mm ve 3.trimester >6mm) (56) ve polihidramnios ile ilişkilendirilmektedir. (57) Hidrops tablosu, fetal hemoglobin defisitinin gestasyonel yaş ortalamasının en az 7 g / dL altında olduğunda oluşur (Hematokrit < %15 veya Hemoglobin <5 g / dL). (48) RhD veya Kell gibi kan grubu uyumsuzlukları olan fetuslar ve özellikle de takipsiz gebelikler hidrops açısından ciddi risk altındadır. ABO uyumsuzluğunda klinik olarak daha ılımlı bir YDHH tablosu izlenmekle birlikte literatürde birkaç adet hidrops fetalis vakası mevcuttur. (32) YDHH, trombositopeni ve nötropeni ile seyreder. (58) Hidrops fetalisli yenidoğanlar doğumda şok veya şoka

yakın bir klinikle prezente olmakta ve acil kan transfüzyonu ihtiyacı gerektirmektedir. Hidropik fetuslarda daha yaygın olmak üzere ciddi anemisi olan fetuslarda da mortalite riski artmaktadır. (59)

2.3. Rh Uygunsuzluğu Olan Gebeye Yaklaşım

2.3.a. İlk gebelikte Rh uygunsuzluğuna yaklaşım

İlk gebeliğinde RhD alloimmünizasyonu ile komplike olan hastalara yaklaşım ile sonraki gebeliklere yaklaşım farklıdır. Etkilenmiş olan ilk hamilelikte Anti-D titreleri gebeliğin başlarında düşük seviyelerdedir; ciddi fetal anemi gelişmesi beklenmez, gelişirse de 3.trimestera doğru gelişebilir. Takip eden sonraki gebeliklerde fetal anemi daha şiddetli olup gebeliğin daha erken haftalarında gelişir. (60)

Fetusun riskte olup olmadığına karar vermek: RhD negatif fetuslar, kan hücreleri hedef antijen içermediği için maternal Anti-D antikorların saldırısına uğramaz. Bu nedenle maternal RhD alloimmünizasyonunda antenatal yaklaşımda ilk basamakta fetal RhD tipine karar verilmelidir. Fetusun biyolojik babası RhD negatif ise fetusun kan grubu da RhD negatiftir. Maternal alloimmünizasyon ya RhD pozitif partnerden olan daha önceki bir gebeliğe yada RhD pozitif kırmızı kan hücre kaynağına (örn: uyumsuz kan transfüzyonu, iğne enjeksiyonu) bağlı gelişmiştir. Eğer non-RhD kan hücre antikorları nedeniyle maternal bir alloimmünizasyon gelişmediyse, RhD negatif fetus hemolitik hastalık için risk altında değildir, dolayısı ile ileri değerlendirme ve yakın monitorizasyon yada ek bir müdahale gerekmez. (61) Biyolojik baba RhD pozitif ise paternal zigosite testi yapılarak fetal Rh değerlendirilir. RhD pozitif homozigot bir babanın çocuğu RhD pozitif olacağı için ileri bir fetal RhD tiplemesine gerek kalmaz. Heterozigotlarda ise %50 ihtimalle RhD negatiflik şansı vardır. (62) Bu vakalarda ise maternal plazma ile yapılan cell free DNA (cfDNA) ile fetal RhD genetiği araştırılabilir. Biyolojik babanın kesin olmadığı yada bilgilerine ulaşamadığı vakalarda da cfDNA testine başvurulabilir. cfDNA testi yapılamıyorsa, fetal RhD gen durumuna karar vermek için amniosentez yapılabilir. Gebeliğin 15. haftasından sonra yapılan amniosentez işleminden elde edilen amnion mayisinden PCR çalıştırılarak RhD geni araştırılabilir. (63) Transplasental amniosentez ve koryonik villüs biyopsisinden alloimmünizasyonu kötüleştireceği için kaçınılmalıdır. (64)

Risk altındaki fetuslarda Maternal Anti-D titresinin kritik titreye erişinceye kadar takibi

YDHH açısından risk altında olan gebeliklerde IDC testi titresi stabil kalana kadar aylık tekrarlanır. Yükselen titrelerde, yaygın olarak kabul edilen kritik titre olan 16 ve 32'ye ulaşılan kadar her 2 haftada bir yine aynı laboratuvarında yinelenmelidir. (65) Maternal titreler tarama testleri olup, ciddi anemi açısından diagnostik değildir.

Risk altındaki fetusta anemiyi değerlendirme

Tarama amaçlı IDC testi yapılan, pozitif gelen, titre çalıştırılıp titresi kabul edilen kritik titreye ulaşılan gebelerin, öncelikle Doppler ultrason ile fetusun orta serebral arterin (middle cerebral artery-MCA) peak sistolik velosite (PSV) (MCA-PSV) ölçümü yapılmalıdır. Beyin dokularının oksijen seviyelerine çok duyarlı oluşu, serebral arterler hipoksiye çok hızlı yanıt vermeleri nedeni ile fetusta yeni oluşmaya başlayan anemide ve meydana gelen değişimin tespitinde fetal serebral arterlerdeki akım hızları Doppler ultrason ile ölçülmektedir. Serebral damarlar içinde kolay vizualize edilmesinden dolayı muayenede MCA hedef alınmaktadır. (66) Temel olarak fetal MCA-PSV Doppler değerlendirilmesi fetal hemoglobin düzeyinin MCA'daki kan akımını etkilemesi prensibine dayanılarak yapılır. Bu prensibin altında yatan fizyolojik durum, anemi sonucu kardiyak outputun artması, oluşan hiperdinamik dolaşım, kan viskozitesinde azalma ve bunun sonucunda artan kan akım velositesidir. Dolayısıyla ile fetal hemoglobin düzeyleri azaldıkça, MCA-PSV yükselmektedir. (67)

2009 yılında yayınlanan toplam 9 çalışmayı içeren sistematik bir derleme sonucunda MCA-PSV Doppleri ile herhangi bir etyolojye bağlı olan fetal anemi için tarama aracı olarak rutin kullanımda olduğu kaydedilmiştir. (68) Bu derlemedeki seminal çalışmalardan birinde maternal alloimmünizasyon nedeniyle fetal anemi açısından risk taşıyan 111 hastada hem kordosentez ile fetal kandan bakılan hem de MCA-PSV incelemesi ile elde edilen hemoglobin seviyeleri, 265 adet normal fetusun değerleri ile kıyaslanmıştır. (4) Artmış MCA-PSV (>1.5 MoM) hidrops olsun yada olmasın orta veya ciddi anemiyi predikte etmedeki sensitivitesi %100 (95% CI 86-100) iken false pozitiflik oranı %12 olarak bulunmuştur. Aynı yazarların yayınladığı prospektif bir devam çalışmasında, alloimmün anemi yönünden risk taşıyan 125 adet

fetusa yapılan MCA-PSV Doppler sonuçlarının orta veya ciddi anemiye (hemoglobinin seviyesi <0,65 MoM) tespit etmede %88 sensitivite ve %87 spesifite başarıları gösterdiği bulunmuştur. Bunun yanı sıra bu çalışmada pozitif prediktif değer %53 iken negatif prediktif değer %98 olarak bulunmuştur. (69)

Gestasyonel yaşa göre MCA-PSV>1.5 MoM olduğu durumlarda

Gestasyonel haftasına göre MCA-PSV>1.5 MoM olduğu gebeliklerde, fetal hemoglobinin kararlaştırılması ve intrauterin fetal transfüzyon durumunda gerekli kanın temin edilebilmesi için kordosentez ile fetal kan örneklenmesi yapılmalıdır. İntrauterin fetal transfüzyon, fetal hemoglobin seviyesi, gestasyonel hafta ortalama hemoglobin düzeyinden yaklaşık 2g/dL standart sapmanın altında olduğu düzeylerde yapılmalıdır.

Tablo 2. Gestasyonel haftaya göre Fetal Hemoglobin Normal Ortalama ve <2 SD değerleri

Gestasyonel hafta	Ortalama hemoglobin, g/dL	Ortalamaya göre <2 SD, g/dL
18	11,3	9,3
19	11,5	9,5
20	11,7	9,7
21	11,9	9,9
22	12,1	10,1
23	12,3	10,3
24	12,5	10,5
25	12,7	10,7
26	12,8	10,8
27	13	11,0
28	13,2	11,2
29	13,4	11,4
30	13,6	11,6
31	13,8	11,8
32	14,0	12,0
33	14,4	12,2
34	14,2	12,4

Ortalamanın iki standart sapma (<2 SD: standart deviation) altı gestasyonel hafta ortalama hemoglobin değerinden yaklaşık 2 g/dL aşağısıdır.

2.3.b. İntrauterin Transfüzyon

İntrauterin transfüzyon (IUT) fikri ilk kez Sir William Liley tarafından 1963 yılında en başarılı tedavi olarak öne sürülse de raporlanan ilk başarılı transfüzyon 1986 yılında Fransa’da Jaquetin ve ark. tarafından yayınlanmıştır.(70) Öncelikle peritoneal kavite transfüzyon alanı olarak kullanılsa da günümüzde fetal umbilikal venin plasentaya giriş yaptığı yerden donör kan hücrelerinin transfüze edilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Anti-D immünglobulin profilaksisi ile Rh alloimmünizasyonu nedeniyle yapılan IUT oranları azalmıştır. Ancak, günümüzde IUT uygulaması, non-RHD immünizasyon, parvovirus B19 enfeksiyonu, kronik fetomaternal hemoraji ve homozigot alfa talasemilerdeki fetal anemiye müdahalelerde temel tedavi modalitelerinden biridir.

Fetal transfüzyon için eşik hematokrit değeri %30 olarak kullanılabilir. (8) Hemoglobin bu eşik değerinde üzerinde ise fetal kan örnekleme elde edilen değere göre 1 ile 2 hafta içinde tekrarlanabilir. Klinik olarak belirgin fetal anemi açısından MCA-PSV> 1.5 MoM oluşu kesin bir tanı kriteri olmadığından ve false pozitif sonuçlar da olabileceğinden transfüzyon öncesinde fetal hemoglobin düzeyi kontrol edilmelidir. (69) Derin anemi (normal ortalama hemoglobin alt sınır 7 g/dL daha aşağıda düzeylerde) yada hidrops (hemoglobin <5 g/dL) gelişene kadar beklemektense orta seviyede azalmış olan hemoglobin düzeylerinde transfüzyon uygulaması daha iyi fetal prognoz ile sonuçlanmaktadır. (71) IUT genellikle gebeliğin 18-35 haftaları arasında sınırlanmıştır. Gebeliğin 18.haftasından önce anatomik yapıların küçük olması teknik olarak işlemi zorlaştırmaktayken bu haftanın altında intraperitoneal transfüzyon denenebilir. 35.haftadan sonra ise intrauterin transfüzyon yapılmasının doğumu takiben yapılacak postnatal transfüzyondan daha zor ve riskli olduğu düşünülmektedir. (72) Gebeliğin 35.haftasından sonra, MCA-PSV> 1.50 MoM olan fetuslarda, fetal hemoglobin tayini amacı ile kan örnekleme yapılmadan direkt doğum kararı alınmalıdır. IUT öncesi ≥ 26 haftalık gebeliklerde IUT’dan 48 saat önce acil doğum gerekliliği olabilme ihtimaline karşı fetal akciğer gelişimi açısından kortikosteroid uygulanmalıdır.

İlk gebeliği olan, 106 adet alloimmünize anne adayının dahil edildiği restrospektif bir çalışmada, hastaların 60’ında (%57) kritik Anti-RhD titresine (titre

1/16) ulaşılmamıştır. (73) Kritik titre elde edilen hastalarda, fetusların/yenidoğanların %54'ünden YDHH gelişmiştir. Bunların %26'sında ciddi hastalık (hidrops fetalis, fetal kayıp veya IUT ihtiyacı), %4'ünde orta derecede hastalık (neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı) ve %24'ünde hafif hastalık (neonatal fototerapi ihtiyacı) gelişmiştir. (67)

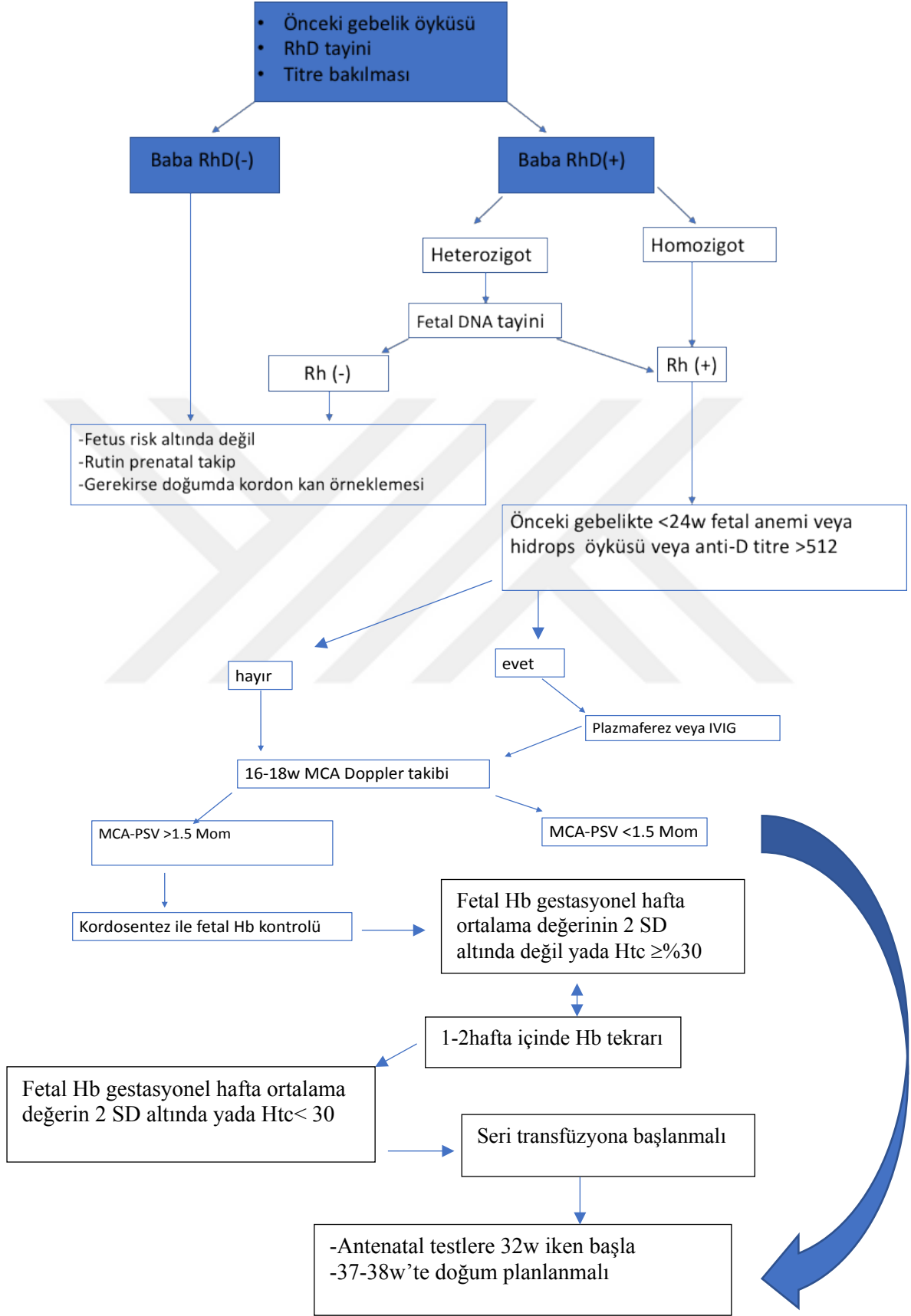
2.3.c. Sonraki gebeliklerde Rh uygunsuzluğuna yaklaşım

İlk gebelikte maternal dolaşıma geçen fetal RBC'lere karşı oluşan maternal antikor yanıtı ile meydana gelen alloimmünizasyonu takip eden gebeliklerin ciddi fetal hemolitik hastalık açısından artan bir risk taşıdığı bilinmektedir. Bir önceki gebeliği intrauterin fetal transfüzyon ihtiyacı ile komplike olmuş bir kadında, takip eden RhD pozitif fetuslu gebeliğinde fetal hidrops, ciddi fetal anemi sonucu fetal distress ve preterm eylem veya ciddi fetal anemi nedeniyle neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı gelişebilir. Bu gebeliklerde, ciddi anemi ilk gebeliğe kıyasla daha erken gestasyon haftalarında meydana gelir. Yayımlanan bir vakada en erken kaydedilebilen aneminin 15. gebelik haftası olduğu bildirilmiştir. (74) Bu gebeliklerin takibinde, cfDNA testi ile erken gestasyon haftasından fetal kan grubu ve RhD durumu tayin edilebilir, RhD pozitif fetuslarda 16-18.gebelik haftalarında MCA- PSV takibine ilk gebeliklerdeki yaklaşım bölümünde anlatıldığı şekilde başlanabilir. Tek fark, takip eden gebeliklerde gelişen Rh uygunsuzluğuna yaklaşımda yapılan MCA-PSV Doppler ölçümlerinin haftalık olarak sürdürülmesidir. (44) Erken gestasyon haftasında maternal titre çalışılıp kritik değer açısından araştırılması önerilmektedir. Bir önceki gebeliğinde alloimmünizasyon oluşan gebeliklerin çok azında 20. gestasyon haftasından da önce ciddi fetal anemi gelişebilmektedir. Gebeliğin 20.haftasından önceki alloimmünizasyonu belirtileri başlayan gebeliklerde pek başarılı sonuçlar elde edilememekle birlikte gerekli görüldüğü takdirde 20.haftadan önce intraperitoneal transfüzyon uygulanabilir. Ancak bu gebeliklerin çoğu hidrops fetalis ile sonuçlanmaktadır. İnvasküler intrauterin transfüzyonun teknik olarak mümkün olabilecek gestasyonel haftaya ulaşabilmek adına zaman kazanmak için plazma değişimi ve intravenöz IgG (IVIg) uygulaması ile fetus hematokritinin kritik fetal hematokrit seviyesinde tutulması sağlanabilir. (75)

Çok merkezli yapılan retrospektif bir çalışmada, 13. gestasyonel haftadan önce IVIG uygulamasının daha önceki gebeliğe kıyasla ciddi anemi gelişmesini 25 gün kadar geciktirdiği gözlenmiştir. (75) Amerikan Transfüzyon Derneği (The American Society for Apheresis) rehberinde, terapötik aferezde başlıca tedavinin intrauterin transfüzyon olduğu; IVIG kullanımı ve/veya terapötik plazma exchange uygulamasının ise fetal kayıp açısından yüksek risk taşıyan fetuslarda yada 20. gestasyonel hafta öncesi hidrops fetalis bulgusu olan gebeliklerde endike olabileceği belirtilmiştir. (76)



Sekil-1 Sonraki gebeliklerde Rh uygunsuzluğuna yaklaşım



2.3.d. Prenatal Taramada İndirekt Coombs Testi (İndirekt Antigobulin testi)

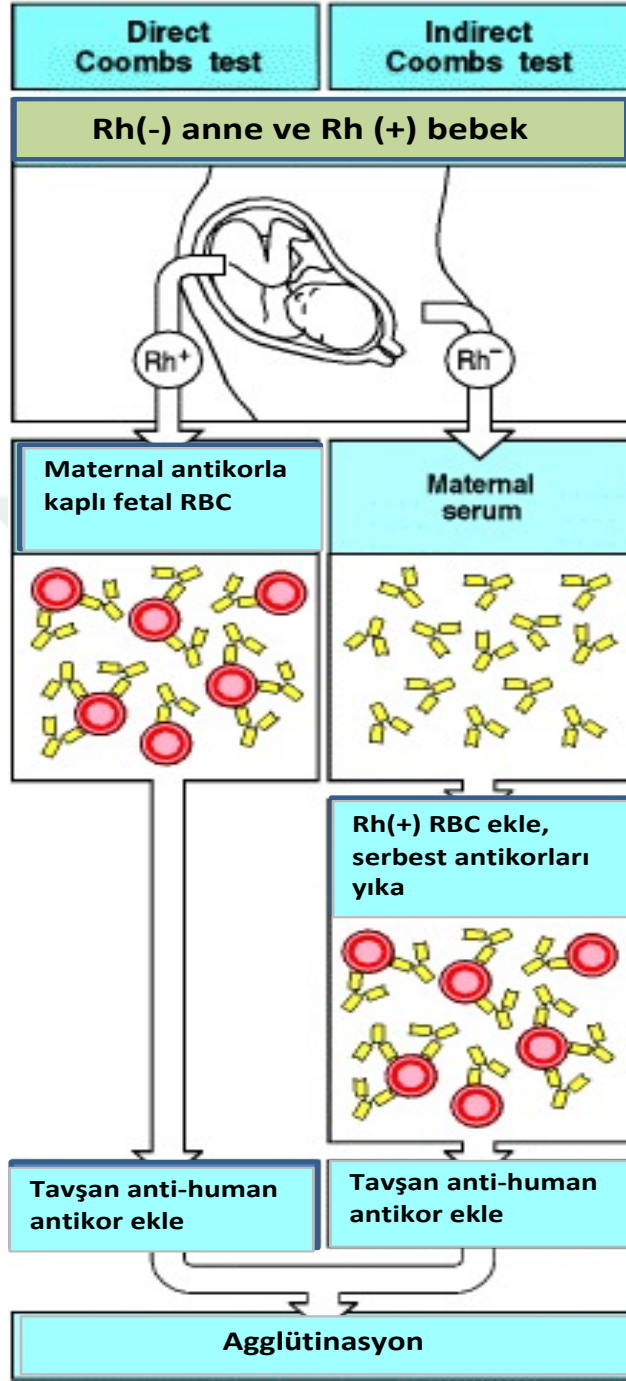
Antiglobulin testi, direkt Antiglobulin testi (DAT)/direkt Coombs (DC) testi veya indirekt Antiglobulin testi (IAT)/indirekt Coombs (IDC) testi olabilir. DC testi çalışma prensibi, hastanın kan örneğini RBC'lere bağlı olmayan ve sonucu etkileyebilecek antikorlardan arındırmak için salin içinde yıkayarak, doğrudan RBC'lere bağlı antikorların varlığını tespit etmektir ve in vivo bir testtir. Doğum sonrasında bebeklerde de bakılan antikor tarama testidir. Aksine, IDC testi, hastanın serumunda bulunabilecek RBC'lere bağlanmamış olan serbest antikorları tespit etmek için kullanılır ve in vitro bir testtir.(77)

IDC testi hasta serumundaki eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş antikorların taranmasında ve tespitinde kullanılmaktadır. Böylece hem antikor taraması yapılmakta hem de tiplene yapılmaktadır. (14) Postnatal tanıda yenidoğanda immün hemoliz varlığının tespiti için DC testi kullanılmaktadır. DC testi ile eritrositler üzerinde bulunan IgG antikorların ve/veya komplemanın belirlenmesi sağlanır ve Rh uyuşmazlığı dışında birçok klinik sebepten dolayı pozitifleşebilmektedir. Klinik uygulamada otoimmün hemolitik anemilerde, yenidoğan hemolitik hastalığı, ilaç kullanımına bağlı hemoliz ve transfüzyon reaksiyonları gibi durumların araştırılmasında kullanılır. (78)

Antikor taraması için en sık kullanılan yöntem kliniğimizde de kullanılan antiglobulin jel aglütinasyon metodudur. Antiglobulin jel aglütinasyon yöntemi serumdaki Anti-RBC antikorlarını saptamadaki en duyarlı metoddur.

Çalışmamızda da kullanılan jel testinde uygun bir biçimde seçilmiş reagenlerle, eritrosit yüzey antijenleri veya serum antikorlarının tarama ve tanımlanmasında ve cross-match testlerinin yapılmasında kullanılabilir. Jel testinde Coombs testi çalışma metodlarının klasik yöntemi aşağıda gösterilmektedir. (Şekil-2) Jel testinde ise aşağıda gösterilenden farklı olarak DAT ve IAT'lar çalışılırken eritrositlerin yıkanmasına ve antiglobulin kontrol eritrositlerinin teste eklenmesine gerek yoktur.

Antikor tarama testlerin temel çalışma prensibi



Sekil 2- İndirekt Coombs ve Direkt Coombs testi aglütinasyon şeması

Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition.

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al.

New York: Garland Science; 2001.

Jel testinde 5x7 cm büyüklüğünde plastik kartlar kullanılır. Her kartın üzerinde 8 adet mikrotüp bulunmaktadır. Mikrotüplerin tabanı, değerlendirmeyi kolaylaştırmak için konik, üst kısmı ise inkübasyon gerektiren testler için daha geniş olarak yapılmıştır. Bu testin çalışma prensibi:(79)

- Anti-IgG içeren jel mikrotüpler kullanılır.
- Her bir mikrotüpe 25 mikrolitre hasta serumu damlatılır.
- %0,8 konsantrasyonda reaksiyon kuyucuğundaki asılı kalan RBC'lerin olduğu mikrotüplere yaklaşık 50 mikrolitre salin yada ortamdaki iyon miktarını azaltarak hemaglutinasyonu kolaylaştıran LISS (Low Ionic Strength Solution) solüsyonu eklenir.
- Tüpler 15dk 37°C'de inkübe edilir.
- Daha sonra yaklaşık 10dk santrifüj (eritrositlerin birbirine yaklaşmasını kolaylaştırır) edilir. Testte zaman ve hız yönünden standardize edilmiş bir santrifüj kullanılmaktadır.
- Buffer ile yıkama sırasında şişen jel, sadece aglutine olmayan eritrositlerin geçişine izin verir. Aglutine olmayan eritrositler, santrifüj işlemi sırasında jel tabakasını geçerek konik kısımda çökerken aglutine olanlar jel içerisinde yayılarak dağılır ve kümeleşir.
- Pozitif reaksiyon 0 ile +4 arasında derecelendirilir. Negatif reaksiyonlarda mikrotüplerde jel içerisinde dağılmaz ve aglutinasyon olmaz ve RBC tanecikleri mikrotüpün konik şeklindeki dibinde çöker.
- 1+ reaksiyonda, eritrosit aglutinasyonu jel tübün alt yarısına kadar aglutine olur.
- 2+ reaksiyonda eritrositler mikrotüp boyunca yayılmıştır.
- 3+ reaksiyonda eritrositler jel tübün üst yarısına doğru dağılarak kümeleşir.
- Kuvvetli aglutinasyonda çok büyük kümeler oluşur ve jel üzerinde bir tabaka meydana getirir. 4 + reaksiyonda eritrositler mikrotüpün en üstünde solid bir band halinde kümeleşir.

Tablo 3. Hatalı İndirekt Coombs Negatif Sonuç Nedenleri

1. Eritrositlerin yeterli yıkanmaması
2. AHG serumun geç eklenmesi
3. Personelin değerlendirme becerisi
4. Düzensiz santrifüjleme
5. Eritrosit konsantrasyonunun hatalı olması
6. Yüksek konsantrasyonda IgG paraproteini
7. Yıkama solüsyonunun düşük pH düzeyi
8. Uygun koşullarda saklanmayan panel hücreleri
9. Serum yerine plazma kullanmak

**Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği'nden alınmıştır*

Tablo 4. Hatalı İndirekt Coombs Pozitif Sonuç Nedenleri

1. Soğuk reaktif otoantikolar
2. Kirli cam eşyalar
3. Kontamine solüsyonlar
4. Aşırı santrifüjleme
5. Örnek almada silikon jelli tüp kullanımı
6. Dextroz verilen damar yolundan örnek alma

**Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği'nden alınmıştır*

2.3.e. İndirekt Coombs titre takibi

Kritik titre tarihçe olarak literatürde ciddi anemi ve hidrops fetalis gelişme riskinin meydana geldiği titre olarak tanımlanmıştır. Kritik titrenin altındaki pozitif değerlerde, fetusun ciddi değil hafif ile orta anemi risk taşıdığı kabul edilmektedir. Ancak, profilaksinin yaygınlaşması sonucunda RhD alloimmünizasyon vakalarındaki azalma meydana gelmiştir ve birçok klinikte alloimmünize hastalar açısından tecrübe az olmakla birlikte merkezlerdeki laboratuvarlar için kritik titre oluşturmak zorlaşmaktadır. Bu nedenle 16 ile 32 arasındaki Anti-D titrelerini kritik değer olarak kabul edilir. Avrupa’da ve İngiltere’de uluslararası standartlar baz alınarak kabul edilen kritik değer 15 internasyonel ünite (IU/ml) olarak kabul edilmektedir ve bu değer 1:16- 1:32 arasındaki titreye karşılık gelir. (29)

İlk prenatal muayenede hastanın kan grubu mutlaka belirlenmeli, Rh uygunsuzluğu olup olmadığı araştırılmalıdır. Gebeliğin başında yapılan antikor taraması negatif gelen D negatif kadınlarda ve komplike olmayan gebeliklerde, antikor taraması 28. gestasyonel haftada ve doğumda tekrarlanmalıdır. (80) İlk etkilenen gebeliklerde kritik titrenin altında fetal veya neonatal anemi için yüksek risk artışı bulunmayıp hafif-orta şiddette bir risk artışı bulunmaktadır. Dolayısıyla bu durumda seri antikor ölçümleri titre kritik seviyenin altında kaldığı sürece 20. gebelik haftasından sonra her iki haftada bir yapılması yeterli görülmektedir.

Tarama testi pozitif gelen hastalarda IDC titresini aylık olarak tekrarlanmalıdır. Artış gösteren titreler ise kritik düzeye gelene kadar her 2 ayda bir tekrarlanmalıdır. Farklı laboratuvarlar arasında kalibrasyon farkları olabileceği için takipli titreler aynı laboratuvarda çalışılmalıdır. Bunun yanı sıra kontrol yöntemi olarak, her yeni alınan kan için titrasyon çalışıldığında, daha önceden titre çalışılan kanla eş zamanlı titrasyon denenmeli ve tutarlılık kıyaslanmalıdır. (65) Aynı laboratuvarda da varyasyonlar olabilir ancak gerçekten stabil bir titre, aynı laboratuvarda tekrarlandığında birden fazla dilüsyonla değişmemelidir. Örnek olarak, 2 titredeki bir değer 4’e yükselmesi durumunda anne dolaşımındaki antikor miktarının yükselişi gerçek bir artış olarak değerlendirilmezken, titrenin 2’den 8’e veya 4’ten 16’ya yükselmesi muhtemel olasılıkla gerçek bir antikor artışının varlığını düşündürmektedir. (81) Kritik değere

ulaşıldığı takdirde, titre takibine devam edilmemeli ve RhD pozitif fetusun anemisi değerlendirmek için ileri incelemeler yapılmalıdır. Elde edilen maternal titreler tarama testleridir, ciddi anemi için diagnostik olmadığı unutulmamalıdır. Anti-RhD'ye karşı alloimmünize olan 590 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %70'inde, ikinci gebeliklerindeki taramalarındaki kritik titre ≥ 16 olarak sonuçlanmıştır. (73) Fetuslarında/yenidoğanlarında YDHH geliştiği bu hastalarda, kritik titreye ulaşılan ortalama gestasyonel hafta 26 hafta 3 gün olarak kaydedilmiştir. Fetus RhD negatif olsa bile 28. gebelik haftasında Anti-D immünglobulin uygulanan hastalarda maternal IDC testi titrelerinin düşük (≤ 4) de olsa pozitif olması beklenir. Daha yüksek titreler allo-anti-D varlığının göstergesidir. Bu durumlarda mutlaka dikkatli olmak gerekmektedir. Gerçek Rh-Rh duyarlanmasında antikor konsantrasyonu daha fazla olduğu için titrenin yüksek olması beklenir. Aynı şekilde bazı otoimmün hastalıklardaki (SLE, Behçet, Ankilozan Spondilit) hasta serumundaki mevcut otoantikorlara bağlı görülebilecek cross reaksiyonlarda IDC testinde Rh antikor dışında yalancı pozitifliklik sonuçları elde edilebileceği kaydedilmiştir. Ancak bu durumlarda anlamlı titre pozitifliği beklenmemektedir. Bunun bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da hemolize yol açarak yada cross reaksiyon vererek antikor taramada pozitifliğe yol açabilir. False pozitif sonuca neden olan bazı ilaçlar; antiaritmikler, antitüberküloz ilaçları, sefolosporinler, klorpromazin, insülin, levodopa, metildopa (alfamet), penisilin, fenitoin, sülfonamidler, tetrasiklinler. (82)

Profilaktik Anti-D immünglobin uygulamasından sonra, IDC testi ile yaklaşık 8 hafta boyunca hasta serumunda Anti-D saptanabilir. Anti-D Ig sonrasında yapılacak IDC testi ve titresi 8-10 hafta boyunca pozitiflik verebilmektedir. Genellikle D pozitif hücreye maruziyetten yaklaşık 4 hafta sonra immün Anti-D kanda saptanabilir durumda olur ve 6-8 hafta sonra kanda maksimum düzeye ulaşır. Zamanla profilaktik immünglobulin Anti-D düzeyi kanda azalır ve titre düşerken, immün Anti-D düzeyleri genellikle stabil kalır yada yükselir. Aradaki bu prognoz farkına rağmen, IDC testi pozitifliğinin alloimmünizasyona bağlı olarak mı yoksa profilaktik D kaynaklı mı olduğuna karar vermek kolay olmamaktadır. Bunun için titre takipleri yapılarak durumun seyrini görmenin yanı sıra hastanın medikal anemnezine hâkim olmak gereklidir.

2.3.f. Rh profilaksi

Sistemik Anti-D profilaksi uygulaması ilk kez 1970'li yıllarda, post-partum profilaksiye rağmen gebelik sırasında duyarlanan RhD negatif kadınların oranını azaltabilmek için önerilmiştir. İlerleyen yıllarda Anti-D profilaksi kullanımının artmasıyla birlikte Rh uygunsuzluğundan kaybedilen bebeklerin sayısı da azalmıştır. D antijeni fetal RBC'lerde gebeliğin 7. haftasından itibaren gösterilebilmektedir. RhD negatif bir hastanın duyarlanması için 0,1 ml RhD pozitif RBC maruziyeti bile yeterli olmaktadır. (83) Normal bir gebelikte birinci trimester sırasında maternal dolaşımın yaklaşık %3'ü kadar fetal RBC bulunmaktadır. (84) Gebelik ilerledikçe, fetal RBC'lerin maternal dolaşıma geçiş frekansı ve volümü artmaktadır. Profilaksinin postnatal dönemde gerçekleştiği RhD negatif kadınlardaki asıl duyarlaştırıcı olay plasentanın ayrılması sırasında gerçekleşmektedir. (84) Yenidoğan kan grubu RhD(-) ise Anti-D yapılmaz. Yenidoğana Anti-D yapılması hiçbir zaman endike değildir. Yapılan birçok çalışma, antenatal Anti-D immünglobülin (Anti-D IgG) uygulamasının fetus üzerinde herhangi bir yan etkisi olmadığını ancak az bir miktar Anti-D'nin plasentayı geçerek fetal D pozitif RBC'lere bağlanarak direkt Coombs testinde zayıf pozitiviteye neden olabileceğini göstermiştir. (85)

Anti-D immünglobülin uygulamasının alloimmünizasyonu kesin olarak önlediğine dair bir kanıt yoktur. Ancak, etki mekanizmasında Anti-D kaplı kırmızı hücrelerin makrofajlarca fagosite edilmesini artırmak, hızlandırmak ve/veya antijen-spesifik B hücrelerin immün cevap oluşturmada down-regülasyonunu sağlamak olduğu düşünülmektedir. (19)

Anti-D immünglobülin (Rh₀(D) immune globulin), D pozitif eritrositlere karşı yüksek titrede IgG antikorların mevcut olduğu plazma havuzlarından elde edilerek üretilir. Anti-D IgG her ne kadar öncelikle alloimmünize olan kadınların plazmasından üretilse de D alloimmünizasyonun azalan prevalansı nedeniyle, tekrarlanan D pozitif kırmızı hücreleri içeren enjeksiyon uygulamaları sonucu plazmalarında yüksek titreli poliklonal Anti-D oluşturulan erkek donörlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu azalan kaynak sentetik bir Anti-D IgG üretimi ihtiyacı doğurmuştur, ancak hiçbiri klinik

kullanım için mevcut değildir. (86) Sentetik ürünlerin insanlardan elde edilen potansiyel avantajları arasında daha kolay elde edilebilir olmasının yanı sıra, sentetik ürünlerde patojen transmisyonu ve plazmaya bağlı yan etki reaksiyonları elimine edilebilmektedir. (44) Rh-D negatif bir anne, profilaksi yapılmadığı takdirde Rh-D pozitif ABO grubuna sahip bir fetus ile immunize olma riski yaklaşık %16 civarındadır. (87) Bunun %1,5-2'si antepartum, %7'si doğumdan sonraki 6 ay içinde, %7'si de ikinci gebeliğin erken dönemlerinde anamnestic yanıt olarak ortaya çıkar. (78) Yapılan çalışmalarda, Rh-D negatif gebelerin %92'sinin kanlarında 28.gestasyon haftasından önce Anti-D gelişmediği belirtilmiştir. (88) Transplental hemoraji 3.trimestera kadar duyarlanmaya neden olacak kadar fazla olmadığı ve Anti-D antikorları genellikle 28.gestasyonel haftadan sonra oluştuğu için antenatal Anti-D profilaksisinin genel olarak gebeliğin 28.haftasında full doz olan 300 mcg IM uygulanması önerilmektedir. (89) Eğer doğum bu dozu takiben 12 hafta içerisinde gerçekleşmez ise ikinci bir 300 mcg dozun uygulanması önerilmektedir. Eğer ilk doz 26. gebelik haftasından önce uygulandıysa, pasif Anti-D düzeyini yeterli seviyede tutabilmek adına her 12 hafta ara ile doz tekrarlanmalıdır.

Doz: Rutinde uygulanan 300 mcg doz Anti-D IgG (1 mikrogram= 5 internasyonal ünite) 15mL D pozitif RBC'ye (yada 30mL D pozitif fetal tam kan) karşı oluşabilecek immün yanıtı baskılamak için yeterli miktarda Anti-D içermektedir. Birinci trimester terminasyonlarında olduğu gibi daha sınırlı kullanımı olan 50 mcg doz Anti-D IgG 2,5mL D pozitif RBC'ye (yada 5mL D pozitif fetal tam kan) karşı oluşabilecek immün yanıtı baskılamak için yeterli miktarda Anti-D içermektedir. (Tablo 5)

Tablo 5. Endikasyonlara göre Rh immünglobulin uygulama yolu ve dozları (88)

Endikasyon	Uygulama yolu	Rh Ig Dozu
<12w gebelik terminasyonu	IM	50µ
>12w küretaj, abortus, ektopik gebelik, ve diğer gebelik komplikasyonları	IM, IV	300µ
<34w Amniosentez, CVS	IM	300µ
>34w Amniosentez, CVS ve diğer gebelik müdahaleleri	IM	300µ
Gebelik komplikasyonları; ör		
ablasyo plasenta, plasenta previa	IM, IV	300µ
Antepartum 28w	IM, IV	300µ
Bebeğin Rh(+) olduğu postpartum uygulama	IM	300µ
Rh(+) kan transfüzyonu	IM	20 µ/mL RBCs
	IV	18 µ/mL RBCs

Rh immünglobulinin IV hazırlanışı daha pahalıdır ve genellikle İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) tedavisinde kullanılmaktadır. Rh immünizasyonunu profilaksisinde ise uygulama yolu intramüskülerdir. (88)

Yarı ömür: Maksimum pik seviyeye IV uygulamada daha hızlı ulaşılmakla birlikte, IV yada IM uygulamada ortalama yarı ömür yaklaşık 24 saattir. Birçok hastada düşük antikor titreleri (≤ 4) uygulamadan haftalar sonra hala kanda saptanabilirken; literatürde daha yüksek titrelerin kaydedildiği vakalar bildirilmiştir. (90) Duyarlılığı yüksek cihazlar/uygulamalar ile yapılan bazı taramalarda, rutin antepartum Anti-D IgG uygulamasından 95 ile 180 gün sonra bile aşı kalıntıları saptanabilmekte ve tarama testi pozitif sonuç verebilmektedir. (91) Gebeliğin 28.haftasında Anti-D immünglobulin uygulanan gebelerde, kritik titre (1:16) üzerinde

değerler saptanabilmekle birlikte %15-20 kadarında termde düşük titrelerde (≤ 4) pozitiflik devam edebilmektedir. Gebelik haftası ilerledikçe eritrosit hacminin artışına ve dilüsyona bağlı da Anti-D IgG uygulamasına bağlı oluşan titre pozitiflik değerinin düşmesi beklenmektedir. (89) Antikor persistansı, klinik bir yan etkisi olmamakla birlikte yenidoğanda direkt antiglobulin testi pozitifliğine yol açabilir. Herhangi bir obstetrik komplikasyondan (gebelik kaybı, abdominal travma, antenatal hemoraji) veya amniosentez yada koryon villus örnekleme gibi invazif tanısal işlemlerden sonra, RhD pozitif bebeğin doğumundan ilk 72 saat içinde Anti-D IgG uygulanmalıdır. ACOG 2017 tarihli 181 numaralı bülteninde, doğum yada herhangi duyarlaştırıcı bir durum sonrası ilk 72 saat içinde IgG uygulaması verilemediği takdirde 28 gün içinde uygulanabilirse hala faydası olabileceği önerilmektedir.

Profilaksi öncesi mutlaka IDC testi yapılmalıdır. IDC testi (+) olduktan sonra Anti-D vermenin hiçbir anlamı yoktur. Mevcut D antijenine karşı oluşan ilk immün yanıt sonrasında anneye Anti-D-IgG uygulanması titredeki artışı engellemez. Duyarlanmış anneye Anti-D-IgG yapılmamalıdır. Alloimmünizasyon oluştuğundan sonra, Anti-D-IgG uygulamasının yenidoğan hemolitik anemisini önlemede yada ciddiyetini azaltmada etkisi yoktur. Ancak aşağıdaki 3 özel durumda anneye profilaksi faydalıdır: (84)

- D negatif donörden alınan sperm inseminasyonu ile sağlanan gebeliklerde
- Babanın RhD için heterozigot olduğu durumlarda IVF veya preimplantasyon genetik testi ile RhD negatif embryo seçiminde
- Taşıyıcı gebelikte

Annenin kan grubunun doğru tanımlanmaması, Anne Rh geninde olan varyasyonlar (92), fetomaternal kanamamın miktarının belirlenip uygun dozda Anti-D yapılmaması (yetersiz doz) (15), soğuk zincire ait sıkıntılar, Anti-D immünglobulinin 3. dünya ülkelerinde zor temin edilmesi, ve ilk gebeliklerde sensitizasyon (örneğin, grandmother teorisi) Anti-D profilaksisinin başarısızlık nedenlerindedir.(88)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışmada T.C. S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Ek Hizmet Binası dahil olmak üzere Ağustos 2016-2019 tarihleri arasında parental Rh uygunsuzluğu nedeniyle tarama amaçlı İndirekt Coombs tetkiki istenen gebelerin retrospektif olarak sonuçları değerlendirilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışmada S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Ek Hizmet Binası dahil olmak üzere Ağustos 2016-2019 tarihleri arasında, 18-40 yaş arasında maternal kan grubu Rh negatif, paternal kan grubu Rh pozitif olan ve Rh alloimmünizasyonu taraması nedeni ile indirekt coombs tetkiki istenen 2186 gebe incelendi. Bu gebeler içerisinde IDC testi pozitif olarak sonuçlanan 213 gebe üzerinde çalışıldı.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Laboratuvarımızda IDC testi hemaglutinasyonu taramasında ve titrasyonunda otomatik jel santrifugasyon yöntemi ile çalışan Across System® Otomatik Sistem Octo – m cihazı ile Across LISS solüsyonu, Across Gel kartları kullanıldı. İndirekt Coombs test pozitiflikleri, laboratuvar tarafından, Anti-D antikoru kaynaklı pozitif olanlar ve olmayanlar şeklinde rapor edilmekteydi. Anti-D kaynaklı indirekt coombs testi pozitiflikleri, pozitiflik nedeni olarak Anti-D immünglobulin uygulamasına bağlı olduğu tespit edilenler haricinde, etkilenmiş Rh-Rh uyumsuzluğu vakaları olarak kabul edildi. Böylece IDC testi pozitif olan vakalar nedenlerine göre Grup I: “Anti-D kaynaklı olmayanlar”, Grup II: “Anti-D immünglobulin uygulamasına bağlı olanlar” ve Grup III: “Etkilenmiş Rh-Rh olguları olarak kabul edilenler” olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı.

Bu gruplarda, vakaların yaş, gravida, parite, abort/küretaj ve yaşayan çocuk sayıları, maternal kan grupları gibi demografik özellikleri, IDC testi pozitiflik titreleri,

ultrasonografik incelemede fetal etkilenme bulgusu (hidrops, MCA-PSV ölçümünde fetal anemi) varlığı, intrauterin transfüzyon ihtiyacı, fetal açıdan nihai gebelik sonuçları (canlı doğum, IU exitus, abortus), doğum şekli, bebek kilosu, yenidoğanda sarılık ve anemi varlığı/gelişimi (Hb: <14 gr/dL), postpartum yoğunbakım, fototerapi, transfüzyon, IVIG ihtiyacı, direkt coombs pozitifliği ve neonatal ölüm oranları hastane bilgisayar kayıtları ve hasta görüşmeleri ile temin edildi. Gebelik takibi sırasındaki fetal etkilenme bulguları, nihai gebelik sonuçları ve neonatal sonuçlar gruplar arası karşılaştırıldı.

3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil edilme kriterleri

- 18-40 yaş arasında indirekt coombs testi istenen
- perinatoloji birimince anomali tanısı koyulmuş olanlar dahil
- tekil ve çoğul tüm gebelerden istenen indirekt coombs sonuçları

Dışlama kriterleri

- 18 yaş altı pediatrik grup hastalar
- test istendiği halde sonuçlanmamış hastalar
- mükerrer test sonuçları

3.5. Verilerin Toplanması ve Analizi

Çalışma popülasyonuna ait veriler, hastanemizin bilgisayar ve yazılı kayıt sistemi üzerinden ve hastalara bireysel olarak telefonla ulaşılarak toplanmıştır. Verilerin kaydedilmesi ve analizi IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.0 (Chicago, Illinois, United States) programında yapıldı. Betimleyici istatistikler için frekans analizleri yapıldı, ortalama ve standart sapma değerler hesaplandı. Gruplar arası anlamlı farkların incelenmesinde, Anova, Kruskal-Wallis ve z testinden yararlanıldı. Grup farklılıkları için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir özellik taşıması bakımından

çalışmada ek bir tetkik istenmemiştir. Çalışmada oluşan kırtasiye giderleri ise tez sahibi görevlisi tarafından karşılanmıştır.

3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 13.09.2019 tarih ve 1977 nolu kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.



BULGULAR

Ağustos 2016-2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran gebelerde parental Rh uygunsuzluğu nedeniyle IDC testi çalışılan hasta sayısı 2186, bu gebelere bakılan IDC test toplam sayısı 3142 idi. Mükerrer tetkikler çıkartıldığında IDC sonucu pozitif gelen gebelerin sayısı 213 idi. Laboratuvar tarafından bu sonuçların 63 (%29,6) tanesi Anti-D kaynaklı değil olarak (Grup I) ve 150 (%70,4) tanesi de Anti-D kaynaklı indirekt Coombs pozitifliği olarak raporlandı. (Tablo 6) Parental Rh-Rh uyumsuzluğu nedeniyle IDC bakılan hastalarda toplam IDC testi pozitiflik oranı %9,74, Anti-D kaynaklı IDC testi pozitiflik oranı da %6,86 idi.

Tablo 6. İndirekt Coombs pozitifliklerinin Anti-D durumuna göre oranları

ANTI-D DURUMU	SAYI	YÜZDE (%)
Anti-D Kaynaklı olmayan	63	39,6
Anti-D Kaynaklı olan	150	70,4
Total	213	100

Anti-D kaynaklı indirekt coombs pozitifliği olan 150 hastanın 125 (%83,3) tanesinin gebelik takibi ve sonuç bilgisine ulaşılabildi. Bu 125 hastanın, 95 (%76,0) tanesinde IDC pozitifliği Anti-D immünglobulin profilaksisine (Grup II), 30 (%24,0) tanesinde de etkilenmiş Rh-Rh uygunsuzluğuna (Grup III) bağlandı. Her bir grup için parametrelerin sayı ve yüzdeleri ayrı ayrı ele alındı. Daha sonra bu parametrelerin var olma yüzdeleri arasındaki farklar kıyaslandı. Tüm gruplarda gebelerin yaşı 18-40 yaş arasında değişmekle birlikte ortalama maternal yaş 28,9 olarak hesaplandı. Grupların maternal yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları gibi demografik özellikleri, bebeklerin doğum haftaları, doğum kiloları ve sezaryen ile doğum oranları incelendiğinde gibi hastaların ortalama yaş değerleri ve ortalama abortus sayıları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi. ($p < 0,05$) (Tablo 7) Tüm gruplar yaş ve abortus sayısı açısından benzerdir.

Tablo 7 Gruplara göre maternal yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan sayıları minimum, maksimum ve ortanca değerleri

	Grup I	Grup II	Grup III	Gruplar arası farklar
	n=63	n=95	n=30	
	ortanca (min-max)	ortanca (min-max)	ortanca (min-max)	p
Yaş	27 (19-40)	30 (18-40)	31 (20-40)	0,137
Gravida	2 (1-8)	2 (1-6)	4 (1-8)	0,000*
Parite	1 (0-6)	1 (0-5)	2 (0-7)	0,000*
Abortus ⁺	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-4)	0,251
Yaşayan ⁺	1 (0-6)	1 (0-5)	2 (0-5)	0,000*

+Abortus ve Yaşayan parametreleri gruplar arası normal dağılmadığı için, bu parametreler için gruplara arası farklar Kruskal-Wallis ile hesaplanmıştır, diğer parametreler için Anova analizi kullanılmıştır

*Kruskal Wallis ve Anova için $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı fark

Tablo 8 Gruplara göre bebeklerin ortalama doğum haftaları ve doğum kiloları ve sezaryen ile doğum oranları

	Grup I	Grup II	Grup III	Gruplar arası fark
	n=24	n=40	n=27	p
Doğum haftası	38,0 ($\pm 2,9$)	38,6 ($\pm 1,6$)	35,6 ($\pm 5,5$)	0,005*
Doğum kilosu ⁺	3177,6 ($\pm 677,3$)	3396,4 ($\pm 448,9$)	2829,6 ($\pm 978,9$)	0,007*
C/S yüzdesi (%)	41,7	52,5	59,3	0,450

+ Doğum kilosunun gruplararasıdaki farkı için Anova testi, diğer parametreler için Kruskal Wallis analizi kullanıldı

* Kruskal Wallis ve Anova analizinde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı fark

Verilerin analizi sonucunda Doğum haftası ve Doğum kilosunun gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılaştığı, Grup III'te bu değerlerin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

Grup I (Anti D kaynaklı olmayan indirekt coombs pozitifliği) 63 hastadan oluşmakta olup bu hastalar içerisinde merkezimizde takibe devam eden ve gebelik sonucu bilinen 29 hastanın, 4 (%13,8) tanesinin gebeliği abortus ile, ANA ve Anti-TPO pozitif olan 1 (%3,4) tanesinin gebeliği intrauterin eksitus ile sonuçlandı. Bu grupta canlı doğumla sonuçlanmayan total gebelik sayısı 5 (%17,2) idi. Grup I'e ait fetal prognoz ve postpartum bebek bilgi parametrelerine ulaşılabilen 24 (%82,8) hastanın gebeliği canlı doğum ile sonuçlandı. Bu 24 hastanın (Tablo 9) hiçbirinde fetal etkilenme bulgusu (fetal hidrops), intrauterin transfüzyon ihtiyacı, fetal anemi varlığı/gelişimi, postpartum fetal transfüzyon ve IVIG ihtiyacı ve postpartum neonatal ölüm yoktu. Bu grupta 4 hastanın MCA-PSV ölçüm sonucu mevcut ve normaldi. Bu hastalardan özellikli bir tanesine IDC titresinin 1/256 olması üzerine, bir diğerine de maternal döküntülü hastalık öyküsü sebebi ile MCA Doppler bakılmıştı. Postpartum sarılık 11 (%45,8) vakada mevcut iken, 8'er (%33,3) vakanın yenidoğan yoğunbakım ve fototerapi ihtiyacı oldu.

Anti-D kaynaklı olmayan IDC pozitifliği yapabilecek nedenler sorgulanıp araştırıldığında; açıklayıcı neden bulunabilen 7 (%11,1) hastadan 2 tanesinde serolojik çapraz reaksiyon (1 hastada Rubella IgM pozitifliği, 1 hastada maternal döküntülü hastalık), 3 tanesinde ilaç kullanım öyküsü (2 hastada metil dopa / Alfamet®, 1 hastada Duloksetin / Cymbalta® kullanımı) ve 2 tanesinde de maternal otoimmün hastalık (1 hastada Behçet Hastalığı ve Ankilozan Spondilit, 1 hastada ANA ve Anti-TPO antikor pozitifliği) mevcuttu.

Grup I'deki 63 hastadan sadece 3 (%4,8) tanesinde pozitiflik titre verecek düzeyde idi. Bu hastaların kaydedilen maksimum titreleri 1/2, 1/16 ve 1/256 olarak rapor edilmişti. Bu grupta bebek DC bilgisi bilinen hastalardan (n=23), sadece titre değeri 1/256 olan 1 (%4,3) vakanın DC sonucu da pozitif idi.

Tablo 9. Anti-D Kaynaklı Olmayan (Grup I) IDC testi pozitif grupta değişkenlerin var olma frekansları ve yüzdeleri

Fetal Prognoz ve Postpartum Bebek Bilgisi Parametreleri		IDC pozitiflik nedeni	
		Grup I (N=63)	
		n	%
USG'de Fetal Etki (n=24)	yok	24	100.0%
	var	0	0.0%
Fetal hidrops (n=24)	yok	24	100.0%
	var	0	0.0%
Fetal anemi, MCA-PSV MoM (n=4)	yok, <1,5MoM	4	100.0%
	var, >1,5 MoM	0	0.0%
IU ⁺ transfüzyon (n=24)	yok	24	100.0%
	var	0	0.0%
Yenidoğanda Anemi (n=24)	yok (Hb>14,0 gr/dL)	24	100.0%
	var (Hb<14,0 gr/dL)	0	0.0%
YYBÜ ⁺ ihtiyacı (n=24)	yok	16	66.7%
	var	8	33.3%
Postpartum trx ⁺ ihtiyacı (n=24)	yok	24	100.0%
	var	0	0.0%
Neonatal ölüm (ilk 28gün) (n=24)	yok	24	100.0%
	var	0	0.0%
Sarılık (n=24)	yok	13	54.2%
	var	11	45.8%
Fototerapi ihtiyacı (n=24)	yok	16	66.7%
	var	8	33.3%
IVIG (n=24)	yok	24	100.0%
	var	0	0.0%
Bebek DC ⁺ sonucu (n=23)	negatif	22	95.7%
	pozitif	1	4.3%

⁺YYBÜ: Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ⁺IU: İntrauterin ⁺trx: Transfüzyon ⁺DC: Direkt Coombs

Grup II (Anti D immünoglobulin profilaksisine bağı IDC pozitifliğı) 95 hastadan oluşmakta olup bu hastalar içerisinde merkezimizde takibe devam eden ve gebelik sonucu bilinen 46 hastanın, 6 (%13,0) tanesinin gebeliğı abortus ile sonuçlandı. Bu 46 hastanın, prenatal takip bilgisi tespit edilen 43 (%93,5) tanesinin hiçbirinde fetal hidrops bulgusu yokken, MCA-PSV bakılmış olan 8 hastanın hiçbirinde de fetal anemi bulgusu yoktu. Grup II'e ait hastalardan canlı doğumla sonuçlanan 40 (%87,0) tanesinin (Tablo 10) hiçbirinde intrauterin transfüzyon ihtiyacı, fetal anemi varlığı/gelişimi, postpartum fetal transfüzyon ve IVIG ihtiyacı yoktu. Postpartum sarılık 18 (%45,0), fototerapi ihtiyacı 11 (%27,5), yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı 15 (%37,5) vakada mevcuttu. Bu grupta, postpartum dönemde 1 (%2,5) vaka solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedildi.

Grup II'deki 95 hastadan 32 tanesinde IDC pozitiflik titre düzeyi bakılmıştı. Bu hastaların kaydedilen maksimum titre düzeyi 1/32 ve ortanca titre değeri 1/4 idi. Bu grupta, bebek DC bilgisi bilinen hastalardan (n=36), sadece 1 (%2,8) vakanın DC sonucu da pozitif idi.

Tablo 10. Anti-D immünglobuline bağlı (Grup II) grupta değişkenlerin var olma frekansları ve yüzdeleri

Fetal Prognoz ve Postpartum Bebek Bilgisi Parametreleri		IDC pozitiflik nedeni	
		Grup II N=95	
		n	%
USG'de Fetal Etki (n=43)	yok	43	100.0%
	var	0	0.0%
Fetal hidrops (n=43)	yok	43	100.0%
	var	0	0.0%
Fetal anemi, MCA-PSV MoM (n=8)	yok, <1,5 MoM	8	100.0%
	var, >1,5 MoM	0	0.0%
IU ⁺ transfüzyon (n=43)	yok	43	100.0%
	var	0	0.0%
Yenidoğanda Anemi (n=40)	yok (Hb>14,0 gr/dL)	40	100.0%
	var (Hb<14,0 gr/dL)	0	0.0%
YYBÜ ihtiyacı (n=40)	yok	25	62.5%
	var	15	37.5%
Postpartum trx ⁺ ihtiyacı (n=40)	yok	40	100.0%
	var	0	0.0%
Neonatal ölüm (ilk 28gün) (n=40)	yok	39	97.5%
	var	1	2.5%
Sarılık (n=40)	yok	22	55.0%
	var	18	45.0%
Fototerapi ihtiyacı (n=40)	yok	29	72.5%
	var	11	27.5%
IVIG (n=40)	yok	40	100.0%
	var	0	0.0%
Bebek DC ⁺ sonucu (n=36)	negatif	35	97.2%
	pozitif	1	2.8%

⁺YYBÜ: Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ⁺IU: İntrauterin ⁺trx: Transfüzyon ⁺DC: Direkt Coombs

Grup III (Etkilenmiş Rh-Rh olarak kabul edilen IDC pozitifliği) 30 hastadan oluşmakta olup bu hastalar içerisinde merkezimizde takibe devam eden ve gebelik sonucu bilinen 27 hastanın, 24 (%88,9) tanesi canlı doğum, 1 (%3,7) tanesi intrauterin eksitus (IUex) ve 2 (%7,4) tanesi gebelik terminasyonu ile sonuçlandı. Her ikisi de 1/256 titrede IDC testi pozitifliği veren ve termine edilen gebeliklerden bir tanesi 22. haftada erken membran rüptürü, diğeri de 20. haftada erken hidrops + kardiyomegali nedeniyle sonlandırıldı. IUex olan vaka ise, bu grubun en yüksek titrede (1/2048) IDC testi pozitifliği veren ve 20. haftada hidrops nedeniyle eksitus olan olgusu idi. Bu grupta canlı doğumla sonuçlanmayan total gebelik sayısı 3 (%11,1) idi. Canlı doğan 24 bebeğin 2 (%8,3) tanesi de postpartum neonatal dönemde eksitus oldu.

Bu grupta, prenatal takip bilgisi mevcut olan 27 hastanın 8 (%29,6) tanesinde fetal etkilenme bulgusu mevcut olup bunların 4 (%14,8) tanesinde fetal hidrops, MCA-PSV bakılmış olan 17 hastanın 4 (%23,5) tanesinde de fetal anemi tespit edildi. Fetal hidrops tespit edilen vakalarda postpartum sağkalım yoktu. Bunlardan 1 tanesi intrauterin eksitus (IDC titre: 1/2048, 20 hafta), 2 tanesi postpartum eksitus (IDC titre: 1/128, 34 ve 37 hafta) ve 1 tanesi de terminasyon (IDC titre: 1/256, 20 hafta) ile sonuçlandı. Fetal hidrops olmadan anemi tespit edilen 4 vakadan, doğum sonrası takibine ulaşılan 3 tanesi olumlu survi ile sonuçlandı. Bu vakalardan IDC titresini 1/1024 olan 1 tanesi 31.haftada intrauterin transfüzyon sırasında bradikardi gelişmesi, IDC titresini 1/256 ve 1/512 olan 2 tanesi ileri gebelik haftası (sırası ile 35 ve 34 hafta) nedeni ile doğurtuldu. Bu 3 vakanın bebekleri tedavi sonrası şifa ile taburcu edildi. Anemi tespit edilen ve IDC titresini 1/32 olan hastanın takip ve doğum bilgisine ulaşılamadı.

Bilgisine ulaşılan Grup III hastalarından uygun ve zamanında perinatolojik danışmanlık/bakım alan sadece 1 (%3,7) hastaya endike intrauterin transfüzyon uygulandı.

Grup III'e ait hastalardan canlı doğumla sonuçlanan 24 (%88,9) tanesinin (Tablo 11) 11'inde (%45,8) fetal anemi, 23'ünde (%95,8) sarılık, 8'inde (%33,3) postpartum transfüzyon, 9'unda (%37,5) IVIG, 20'sinde (%83,3) fototerapi ve 21'inde (%87,5) yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı mevcuttu. Bu grupta, postpartum dönemde 2 (%8,3) vaka yukarıda da belirtildiği üzere kaybedildi.

Grup III'deki 30 hastadan 28 tanesinde IDC pozitiflik titre düzeyi bakılmıştı. Bu hastaların kaydedilen maksimum titre düzeyi 1/2048 ve ortanca titre değeri 1/256

idi. Canlı doğan 24 bebeğin kan grupları incelendiğinde, 21 (%87,5) tanesi Rh(+), 3 (%12,5) tanesi Rh(-) idi. Fetal kan grubu Rh(-) olan bebeklerin annelerinin gebelik takipleri sırasındaki IDC titreleri kısmen düşük (1/8, 1/8, 1/64) ve gebelik takibi süresince de düşme eğiliminde (sırasıyla 1/4, 1/2, 1/16) izlendi. Bu grupta, bebek DC bilgisi bilinen hastalardan (n=23), 18 (%78,3) vakanın DC sonucu pozitif idi. Bebek DC sonucu negatif olan 5 hastadan 3 tanesinin bebek kan grubu Rh(-) ve anemik olmayan Rh(+) 1 tanesinin maternal IDC titresi kısmen düşük (1/8) idi. Anemik olan Rh(+) diğer 1 fetusun negatif DC sonucu da yalancı negatiflik olarak yorumlandı.

Bu grup içerisinde spontan abotus vakası bulunmadığından ve postpartum eksitus, intrauterin eksitus ve terminasyon vakaları birlikte değerlendirildiğinde total bebek kaybı sayısı 5 (%18,5) idi.

Tablo 11. Etkilenmiş Rh-Rh (Grup III) grubunda değişkenlerin var olma frekansları ve yüzdeleri

Fetal Prognoz ve Postpartum Bebek Bilgisi Parametreleri		IDC pozitiflik nedeni	
		Grup III (N=30)	
		n	%
USG'de Fetal Etki (n=27)	yok	19	70.4%
	var	8	29.6%
Fetal hidrops (n=27)	yok	23	85.2%
	var	4	14.8%
Fetal anemi, MCA-PSV MoM (n=17)	yok, <1,5MoM	13	76.5%
	var, >1,5MoM	4	23.5%
IU+ transfüzyon (n=27)	yok	26	96.3%
	var	1	3.7%
Yenidoğanda Anemi (n=24)	yok (Hb>14,0 gr/dL)	13	54.2%
	var (Hb<14,0 gr/dL)	11	45.8%
YYBÜ ⁺ ihtiyacı (n=24)	yok	3	12.5%
	var	21	87.5%
Postpartum trx ⁺ ihtiyacı (n=24)	yok	16	66.7%
	var	8	33.3%
Neonatal ölüm (ilk 28gün) (n=24)	yok	22	91.7%
	var	2	8.3%
Sarılık (n=24)	yok	1	4.2%
	var	23	95.8%
Fototerapi ihtiyacı (n=24)	yok	4	16.7%
	var	20	83.3%
IVIG (n=24)	yok	15	62.5%
	var	9	37.5%
Bebek DC ⁺ sonucu (n=24)	negatif	5	21.7%
	pozitif	18	78.3%

⁺YYBÜ: Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ⁺IU: İntrauterin ⁺trx: Transfüzyon ⁺DC: Direkt Coombs

Çalışma sırasında belirlenen her 3 grup (Grup I, Grup II, Grup III) gebelik takibi sırasındaki fetal etkilenme bulguları ve neonatal sonuçlar açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, Grup I ve Grup II arasında bu parametreler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu gruplar Grup III ile karşılaştırıldığında ise Grup I ve Grup II'ye göre Grup III içinde olumsuz perinatal-neonatal göstergelerin daha yüksek oranda olduğu belirlendi. Bu fark, z testi sonucunda ($p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir), fetal MCA-PSV ile anemi tespiti, intrauterin transfüzyon ihtiyacı, postpartum neonatal exitus oranı gibi parametrelerde anlamlı seviyeye ulaşmasa da diğer tüm parametreler açısından (ultrasonografide fetal etki, fetal hidrops varlığı, doğumda fetal anemi, yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı, postpartum transfüzyon ihtiyacı, sarılık, fototerapi ve IVIG ihtiyacı, bebek DC pozitifliği) istatistiksel olarak Grup III aleyhine anlamlı derecede yüksek sonuçlandı (Tablo 12).

Tablo 12. IDC pozitiflik nedenine göre değişkenlerin var olma yüzdeleri ve farkları

Fetal Prognoz ve Postpartum Bebek Bilgisi Parametreleri		IDC pozitiflik nedeni		
		Grup I	Grup II	Grup III
		%	%	%
USG'de Fetal Etki	var	0.0%	0.0%	29.6%*
Fetal hidrops	var	0.0%	0.0%	14.8%*
Fetal anemi, MCA-PSV MoM	var, >1,5MoM	0.0%	0.0%	23.5%
IU transfüzyon	var	0.0%	0.0%	3.7%
Yenidoğanda Anemi	Var (Hb<14,0 gr/dL)	0.0%	0.0%	45.8%*
YYBÜ ⁺ ihtiyacı	var	33.3%	37.5%	87.5%*
Postpartum trx. ⁺ ihtiyacı	var	0.0%	0.0%	33.3%*
Neonatal ölüm (ilk 28 gün)	var	0.0%	2.5%	8.3%
Sarılık	var	45.8%	45.0%	95.8%*
Fototerapi ihtiyacı	var	33.3%	27.5%	83.3%*
IVIG	var	0.0%	0.0%	37.5%*
Bebek DC ⁺ sonucu	pozitif	4.3%	2.8%	78.3%*

* z testi sonucunda anlamlı olarak bulunan grup farklılıkları; $p < 0,05$ için anlamlı

TARTIŞMA

Rh alloimmünizasyonu özellikle 3. Dünya ülkelerinde ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ölümlerinin önlenemeyen önemli bir etkeni olmaya devam etmektedir. (2) Tüm dünya genelinde Anti-D immünglobulin profilaksi uygulamasının yaygınlaşmasına rağmen Rh hastalığı prevalansı hala 100 000 canlı doğumda 276 (%0,28) olarak tahmin edilmektedir. (10) Kliniğimizde Ağustos 2016-2019 yılları arasında sistem üzerinden ulaşılabilen doğum sayısı 12 173, IDC testi istenen toplam hasta sayısı 2186, toplam bakılan IDC testi sayısı 3142 ve IDC testi (+) gelen hasta sayısı ise 213 (%9,74) olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde meydana gelen 12 173 doğumdan 27 (%0,22) tanesinde Rh hastalığı tespit edilmiş olup oran literatürdeki oran ile benzerdir. Rh hastalığı olan ve tedavi edilmeyen YDHH olan bebeklerin yaklaşık %50 kadarı ölecek veya hastalık yüzünden beyin hasarı ile yaşamak zorunda kalacaktır. (6) Bu nedenle Rh hastalığında erken tanı ve zamanında müdahalenin hayati önem taşımaktadır. Parental Rh uyumsuzluğunda, etkilenmiş Rh taramasında maternal IDC testi kullanılmaktadır. Literatürde etkilenmiş Rh taraması amacıyla bakılan maternal IDC pozitiflik oranlarına ve nedenlerine dair spesifik bir çalışma olmamakla birlikte indirekt coombs pozitifliklerini Anti-D kaynaklı olan ve olmayan şeklinde ayrı ayrı değerlendiren yada Anti-D kaynaklı pozitiflik sonuçlarının ne kadarının gerçek etkilenmiş Rh-Rh'a ve ne kadarının Anti-D immünglobulin profilaksisine bağlı pozitif olduğuna dair bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamız, merkezimizde parental Rh uyumsuzluğu nedeni ile tarama amaçlı istenen IDC test pozitifliklerinin yüzdesini vermesi, pozitiflik nedenlerine göre sınıflayarak ayrımını yapması ve nedenlerini inceleyerek sayısal verilerini sunması açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

IDC testi hasta serumundaki eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş antikorların taranmasında ve tespitinde kullanılmaktadır. (93) Böylece hem antikor taraması yapılmakta hem de tipleme yapılmaktadır. Kliniğimizde IDC pozitif test sonuçları laboratuvar tarafından anti-D antikoruna bağlı olanlar ve olmayan şeklinde sınıflandırılmakta ve sonuçlar bu şekilde değerlendirilmektedir. Anti-D antikor ve antijen subgrup uyumsuzlukları dışında IDC pozitifliği yapan nedenler incelendiğinde, Theis ve ark (94) direkt ve indirekt coombs testini pozitifleştiren nedenler arasında

serolojik çapraz (cross) reaksiyonlar, otoimmün antikorların varlığı, hemolitik anemi yapabilen bazı ilaç kullanım öykülerinden bahsetmektedirler. Leak RK ve ark. Hepatit E pozitif olan bir hastada enfeksiyonun ve serolojik etmenlerin false pozitif aglütinasyona ve IDC testinin pozitifleşmesine yol açabileceklerini göstermişlerdir.(95) Snyder ve ark. Transfüzyon dergisinde yayınladığı bir makalede ise ilaçla indüklenen direkt ve indirekt coombs pozitiflikleri arasında Metil Dopayı ele almış ve neden olduğu ılımlı hemolitik anemiye ve pozitif antikor tarama test sonucunu incelemişlerdir. (96) Çalışmamızda ele alınan 213 tane IDC testi pozitifliği olan hastanın, pozitiflik nedenleri incelendiğinde 63 (%29,6) tane hastada Anti-D kaynaklı olmayan (Grup I) bir nedene bağlı IDC pozitifliği olduğu görüldü. Grup I'de seroloji çapraz reaksiyonları, otoantikor pozitifliği ile seyreden otoimmün hastalık varlığı veya IDC false pozitifliği yapabilecek ilaç kullanım öyküsü gibi IDC pozitifliğine yol açan Anti-D kaynaklı olmayan açıklayıcı bir neden saptanabilen 7 (%11,1) hastanın 1 tanesinde Rubella IgM pozitifliği, 1 tanesinde maternal döküntülü hastalık, 3 tanesinde ilaç kullanım öyküsü (2 hastada metil dopa / Alfamet®, 1 hastada Duloksetin / Cymbalta® kullanımı) ve 2 tanesinde de maternal otoimmün hastalık (1 hastada Behçet Hastalığı ve Ankilozan Spondilit, 1 hastada ANA ve Anti-TPO Antikor pozitifliği) mevcuttu. Bu faktörlerin yanı sıra, ABO ve RhD grupları haricinde yüksek titrede IDC pozitifliği yapabilen, YDHH ile ilişkili olan diğer kan antijeni uyumsuzluklarından klinik olarak en önemlileri Kell, Duffy ve Kidd antijenleridir.(97) Ancak RhD antijenine kıyasla görülme oranları daha düşük ve yenidoğan üzerine etkileri daha ılımlı sonuçlanmaktadır.(97) İnsidansı RhD alloimmünizasyonuna kıyasla çok daha az olan ancak ağır hemolize yol açabilecek Kell antijeninin ve gebelikte Kell sensitizasyonunun anlatıldığı bir ACOG çalışmasında, Kell-pozitif fetuslarda maternal titrelerin doğumda 1/128'lere kadar yükselebildiği ve bu bebeklerin az bir kısmında da fetal prognozun kötüleşebileceği belirtilmiştir. (47) Grup I'deki 63 hastadan sadece 3 (%4,8) tanesinde pozitiflik titre verecek düzeyde idi ve bu hastaların kaydedilen maksimum titreleri 1/2, 1/16 ve 1/256 olarak rapor edilmişti. Grup I'deki DC sonucu pozitif olan tek bebek maternal IDC titresi 1/256 olarak rapor edilen hastanın bebeği idi ve bu bebeğin doğumda anemisi yoktu. Titre yüksekliği nedeni ile prenatal dönemde MCA-PSV Doppler bakılan ve normal olarak raporlanmış olan bu bebekte, titre yüksekliğinin nedeni ise hikâye ile tespit edilemeyen

olası IDC pozitifliği verebilecek subgrup uyuşmazlıkları gibi diğer bir nedene bağlandı. Grup I'deki hastalarda görüldüğü üzere non-RhD sensitizasyonuna yol açabilen bir çok nedenlerin IDC testini pozitifleştirebileceği hatta özellikle subgrup antijenlerinin yüksek titrelerde pozitiflik verebileceği ancak RhD sensitizasyonuna kıyasla çok daha ılımlı bir fetal prognoz ile sonuçlandığı unutulmamalıdır.(47) Çalışmamızda da gösterildiği üzere IDC testi pozitifliği yapabilecek ancak fetal morbidite ve mortaliteyi çok etkilemeyen maternal ilaç kullanımı ve serolojik nedenlerin yanı sıra, yüksek titre pozitiflikleri verebilecek ve yenidoğan prognozu üzerindeki olası olumsuz etkisi açısından non-RhD bazı subgrup antijenleri nedeni ile IDC testi pozitif gelen gebelerin alt grup analizleri laboratuvar imkanları el verdiği takdirde incelenmelidir. Teknik imkânsızlık halinde özellikle de yüksek titre pozitiflikleri atlanmamalı, bu hastalarda fetal anemi açısından Doppler USG inceleme ve takipleri mutlaka yapılmalıdır. (98)

IDC test pozitifliğinin bir diğer nedeni ise Anti-D immünglobulin profilaksisidir. Gebelikte profilaktik Anti-D immünoglobulin uygulamalarının yenidoğan üzerinde herhangi bir yan etkisi olmadığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Literatürde gebelik sırasında Anti-D immünoglobulin profilaksisine bağlı kandaki serbest antikor varlığının maternal IDC sonucunu pozitifleştirdiği ve tekrarlayan doz uygulamalarının da Rh (+) bebeklerde dahil DC sonucunu pozitifleştirebileceği belirtilmiştir. (99) Gebeliğin 28. haftasında uygulanan Rh immünglobulin profilaksisi doğumda bakılan maternal IDC testinin 1/4 titreye kadar pozitif sonuç vermesine neden olabilmektedir. (90) Literatürde tarama amaçlı bakılan IDC testi pozitifliklerinin ne kadarının Anti-D immünglobuline bağlı olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, tüm IDC test pozitifliklerinin neredeyse yarısının (%44,6) ve gebelik sonuçları bilinen 125 tane Anti-D kaynaklı IDC (+)'lerinin ise büyük bir kısmının (%76,0) profilaktik Anti-D IgG kaynaklı (Grup II) olduğunu saptadık. Bu gruptaki hastalarda ortanca titre değeri 1/4 olup kritik titreye ulaşan sadece 1 hasta mevcut idi. Bu hastada ise profilaksi uygulamasını takip eden 3 hafta içinde IDC testi bakılmış, titresi 1/32 olarak sonuçlanmış, takiplerinde IDC titresi gerileyerek doğumdan negatifleşmişti. IDC pozitifliği nedeni ile perinatolojiye sevk edilen bu hastanın kontrolleri boyunca MCA-PSV 0,89 MoM'u aşmayarak, doğumda bebekte anemi saptanmamıştı. Ayrıca Grup II'deki prenatal takip bilgisi tespit edilen

hiçbir hastada fetal hidrops bulgusu izlenmedi. Bu grupta MCA-PSV bakılmış olan hastaların hiçbirinde de fetal anemi bulgusu yokken canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerin hiçbirinde de intrauterin transfüzyon ihtiyacı, fetal anemi varlığı/gelişimi, postpartum fetal transfüzyon ve IVIG ihtiyacı olmadı. 2009 yılında Jennifer G. Hensley ve ark tarafından profilaktik Rh Ig uygulaması yapıldıktan sonraki IDC takiplerinde test titresi 1/32'lere kadar yükselen ve 2 hafta boyunca persiste etmesi üzerine Rh alloimmünizasyonu şüphesi ile perinatolojiye yönlendiren bir vaka sunulmuştur. Hastanın ilerleyen haftalardaki IDC titresi negatifleşmiş ve 35.gebelik haftasına kadar MCA-PSV Doppler akımları normal seyretmiştir. Doğum sonrasında bebekte anemi olmamış, DC (-), kan grubu (+) yenidoğanda sarılık ve hemolitik hastalık izlenmemiştir. (100) Çalışmamızda da Grup II'deki hastaların gebelik sonuçları incelendiğinde Anti-D IgG uygulamasına bağlı IDC pozitifliğinin fetal prognoz üzerinde etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle Anti-D IgG uygulamasının varlığının ve zamanının sorgulanması, uygulama sonrasında bakılan IDC testinin pozitif titre verebileceğinin bilinmesi, buna bağlı titre pozitifliğinin olumsuz fetal prognoz ile ilişkilendirilmemesi önem arz etmektedir. Bu uygulama hastanın doğru bilgilendirme ve yönlendirilmesinin yapılmasını, gereksiz üst branş muayenelerinin engellenmesini ve antenatal takibin maliyet/etkinlik açısından daha verimli olmasını sağlayacaktır.

Etkilenmiş RhD uyumsuzluğu asemptomatik seyredebildiği gibi, orta dereceli anemiden kalp yetmezliğine, hidrops fetalis ve intrauterin ölüme yol açabilecek kadar ciddi bir anemi tablosu ile de seyredebilmektedir. (101) Çalışmamızda IDC pozitiflik nedeni Etkilenmiş Rh-Rh olarak kabul edilen Grup III'teki hastalarda beklenildiği üzere genel olarak prenatal fetal prognoz kötüleşmekte, IDC titre değerleri (ortanca titre değeri 1/256) ve fetal etkileme oranı artmaktaydı. YDHH görülme oranı %45,8 ile literatürdekine benzerdi. (67) Grup I ve Grup II'den farklı olarak MCA-PSV Doppler USG'de fetal anemi (%23,5), intrauterin transfüzyon (%3,7), fetal hidrops (%14,8), gebelik terminasyonu (%7,4) ve intrauterin eksitus (%3,7) vakaları izlenmekteydi. Tarama testlerinin hastalığın tanısında ve ciddiyetindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir Nicoloides çalışmasında da *Rhesus immünizasyonunda*, fetal anemi ve maternal serum Anti-D antikor konsantrasyonu arasında Rh hastalığı patofizyolojisi açısından anlamlı bir korelasyon olduğunu, artan Anti-D antikor

konsantrasyonunun fetal RBC'lerin ekstravasküler yıkımını arttıracığı ve fetal prognozu kötüleştireceği belirtilmiştir. (29) Benzer şekilde Philip ve ark. *Rh immunize gebeliklerde Fetal Outcome ilişkisini* inceledikleri çalışmalarında IDC titresi ile fetal aneminin derinliğinin ilişkisi olduğunu, IDC titre artışı ile birlikte IUT ihtiyacının, fetal hidrops oranlarının arttığını ve fetal hidrops geliştikten sonra da fetal prognozun çok kötü sonuçlandığını belirtmişlerdir. (80) Bu nedenle taramada kullanılan IDC testini doğru yorumlayarak etkilenmiş Rh tanısının zamanında koyulabilmesi, titre takiplerinin özenle yapılması ve kritik titrede doğru yönlendirme ve müdahalelerin zamanında yapılması hayati önem arz eder. Çalışmamızda fetal hidrops tespit edilen hiçbir vakada postpartum sağkalım olmadı. Bu gebeliklerden IDC titresi 1/2048 olan 1 tanesi intrauterin eksitus, IDC titreleri 1/128 olan 2 tanesi ise postpartum neonatal eksitus ve IDC titresi 1/256 olan 1 gebelik de terminasyon ile sonuçlandı. Takipleri sırasında fetal hidrops gelişmeden MCA-PSV Doppler ile anemi tespit edilen ve zamanında müdahale edilen 4 vakadan, doğum sonrası takibine ulaşılan 3 tanesi olumlu survi ile sonuçlandı. Bu vakalardan IDC titresi 1/1024 olan 1 tanesi 31.haftada intrauterin transfüzyon sırasında bradikardi gelişmesi, IDC titresi 1/256 ve 1/512 olan 2 tanesi ileri gebelik haftası (sırası ile 35 ve 34 hafta) nedeni ile doğurtuldu. Bu 3 vakanın da bebeklerinin yoğunbakım ihtiyaçları, postpartum transfüzyon ihtiyacı, yenidoğan sarılığı oldu ancak hepsi tedavileri sonrası şifa ile taburcu edildi. Sonuç olarak, RhD hastalığı zamanında müdahale edilmediği takdirde fatal ancak gecikmeden tanı konulup ve zamanında gerekli müdahalelerin yapılması kaydıyla olumlu pre/postnatal prognozla sonuçlanabilen bir durumdur. (102)

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde önlenebilir bir durum olmasına rağmen Rh uygunsuzluğu nedeniyle etkilenen ve hatta kaybedilen bebeklerin sayısı azımsanmayacak düzeydedir. Biz çalışmamızda etkilenmiş Rh hastalığında tarama testi olan indirekt coombs testinin ve test pozitifliklerinin sayılarını, pozitifliklerin nedene yönelik incelenmesini ve nedenlerin doğru yorumlanmasının önemini vurgulamak istedik. Çalışmamızdaki Anti-D kaynaklı olmayan çeşitli nedenlere ve Anti-D immünglobulin uygulamasına bağlı IDC test pozitifliklerinin antenatal ve postnatal sonuçlarının benzer olduğunu, gerekli takip ve müdahalelerin zamanında yapılması takdirde fetal prognoz üzerine mortal etkisi olmadığını ve bu iki grubun saptadık.

Saptanabilir nedenlerin incelenmesi sonucunda bu gruplarda sınıflandırılmayan ve etkilenmiş Rh kabul edilen hastalarda ise fetal prognozun kötüleştiği, antenatal ve postnatal morbidite ve mortalite oranının arttığını gözlemledik. Anti-D kaynaklı olmayan yüksek titreli IDC testi pozitifliklerinde laboratuvar ve hekim iletişiminin iyi olmasını ve mutlaka subgrupların çalıştırılmasını ve sonuca göre hastanın ve takiplerde gelişebilecek olası etkilenmiş prognoz açısından doğum planı öncesinde yenidoğanın bilgilendirilmesini önermekteyiz.

Son olarak, RhD hastalığının zamanında müdahale edilmediği takdirde fatal ancak gecikmeden tanı konulup ve zamanında gerekli müdahalelerin yapılması kaydıyla olumlu pre/postnatal prognozla sonuçlanabileceği akıldan çıkartılmamalıdır.

REFERANSLAR

1. Khatun J, Begum R. Effect of Rhesus Negative in Pregnancy. *Med Today*. 2018;
2. Bollason G, Hjartardottir H, Jonsson T, Gudmundsson S, Kjartansson S, Halldorsdottir AM. Red blood cell alloimmunization in pregnancy during the years 1996-2015 in Iceland: a nation-wide population study. *Transfusion*. 2017;
3. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and rhesus disease of the newborn: Incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013;
4. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, 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;
5. Kudva GC, Branson KD, Grossman BJ. Rh(D) alloimmunization without apparent exposure to Rh(D) antigen [1]. *American Journal of Hematology*. 2006.
6. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2011.
7. Levine P. Landmark article July 8, 1939. An unusual case of intra-group agglutination. By Philip Levine and Rufus E Stetson. *JAMA J Am Med Assoc*. 1984;
8. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2008.
9. Scott F, Chan FY. Assessment of the clinical usefulness of the “Queenan” chart versus the “Liley” chart in predicting severity of rhesus iso-immunization. *Prenat Diagn*. 1998;
10. Costumbrado J, Mansour T, Ghassemzadeh S. Rh Incompatibility [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019. Available from: <http://europepmc.org/books/NBK459353>
11. Izetbegovic S. Occurrence of ABO And RhD Incompatibility with Rh Negative Mothers. *Mater Socio Medica*. 2013;
12. Westhoff CM, Shaz BH. Rh and RhAG Blood Group Systems. In: *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects: Second Edition*. 2013.
13. Wagner FF, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel WA, et al.

- Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood*. 1999;
14. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system : a review Review article The Rh blood group system : a review. *Blood*. 2000;95(2):375–87.
 15. Cannon M, Pierce R, Taber EB, Schucker J. Fatal hydrops fetalis caused by anti-D in a mother with partial D. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2020 Jan 8];102(5 Pt 2):1143–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607035>
 16. Garratty G. Do we need to be more concerned about weak D antigens? *Transfusion*. 2005;
 17. Puangsrichareern A, Suksawat S. Prevalence of Rh negative pregnant women who attended the antenatal clinic and delivered in Rajavithi Hospital: 2000-2005. *J Med Assoc Thail*. 2007;
 18. Bergström H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;
 19. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion*. 2006;
 20. Gabbe : *Obstetrics : Normal and Problem Pregnancies* , 6th ed . 2013. p. 30.
 21. Bowman J, Harman C, Manning F, Menticoglou S, Pollock J. Intravenous Drug Abuse Causes Rh Immunization. *Vox Sang*. 1991;
 22. Cid J, Lozano M, Fernández-Avilés 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;
 23. Redman M, Regan F, Contreras M. A Prospective Study of the Incidence of Red Cell Allo-Immunisation following Transfusion. *Vox Sang*. 1996;
 24. Schonewille H, Van De Watering LMG, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: Is it time to take precautionary measures? *Transfusion*. 2006;
 25. Schonewille H, Honohan Á, Van Der Watering LMG, Hudig F, Te Boekhorst PA, Koopman-Van Gemert AWMM, et al. Incidence of alloantibody formation after ABO-D or extended matched red blood cell transfusions: A randomized trial (MATCH study). *Transfusion*. 2016;
 26. 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;
 27. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal Transplacental Hemorrhage

- during Pregnancy and after Delivery. *Vox Sang*. 1986;
28. Stroustrup A, Plafkin C, Savitz DA. Impact of physician awareness on diagnosis of fetomaternal hemorrhage. *Neonatology*. 2014;
 29. Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *Br Med J*. 1992;
 30. Hadley AG. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transplant Immunology*. 2002.
 31. Boctor FN, Ali NM, Mohandas K, Uehlinger J. Absence of D- alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion*. 2003;
 32. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Reviews*. 2000.
 33. Yang C, Gao X, Gong R. Engineering of Fc fragments with optimized physicochemical properties implying improvement of clinical potentials for Fc-based therapeutics. *Frontiers in Immunology*. 2018.
 34. Trikalinos TA, Chung M, Lau J, Ip S. Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates. *Pediatrics*. 2009;
 35. Westhoff CM. The Rh blood group system in review: A new face for the next decade. *Transfusion*. 2004.
 36. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens. *ABO blood Gr*. 2005;
 37. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 1998 May 1;78(3):F220 LP-F221. Available from: <http://fn.bmj.com/content/78/3/F220.abstract>
 38. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr*. 1994;
 39. Vos GH, Adhikari M, Coovadia HM. A study of ABO incompatibility and neonatal jaundice in Black South African newborn infants. *Transfusion*. 1981;
 40. Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016.
 41. Bakkeheim E, Bergerud U, Schmidt-Melbye AC, Akkök ÇA, Liestøl K, Fugelseth D, et al. Maternal IgG anti-A and anti-B titres predict outcome in ABO-incompatibility in the neonate. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2009;
 42. Gilja BK, Shah VP. Hydrops Fetalis Due to ABO Incompatibility. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988;
 43. Lamba DS, Kaur R, Basu S. Clinically significant minor blood group antigens amongst North Indian donor population. *Adv Hematol*. 2013;

44. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;
45. Dean L. Blood and the cells it contains. *Blood Groups Red Cell Antigens.* 2005;
46. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol.* 1997;
47. Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;
48. Nicolaides KH, Thilaganathan B, Rodeck CH, Mibashan RS. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;
49. Gilby DM, Mee JB, Kamlin COF, Kornman LH, Davis PG, Manley BJ. Outcomes following antenatal identification of hydrops fetalis: A single-centre experience from 2001 to 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;
50. Sekar R. Hydrops Fetalis. In: *Complications of Pregnancy* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/complications-of-pregnancy/hydrops-fetalis>
51. Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Charoenwijitkul P, Maneesarn J, Xu X, et al. Genetic origin of α 0-thalassemia (SEA deletion) in Southeast Asian populations and application to accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *J Hum Genet.* 2017;
52. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Research.* 2017.
53. Alpman A, Cogulu O, Akgul M, Ataman Arikan E, Durmaz B, Karaca E, et al. Prenatally diagnosed Turner syndrome and cystic hygroma: Incidence and reasons for referrals. *Fetal Diagn Ther.* 2009;
54. Lee FL, Said N, Grikscheit TC, Shin CE, Llanes A, Chmait RH. Treatment of congenital pulmonary airway malformation induced hydrops fetalis via percutaneous sclerotherapy. *Fetal Diagn Ther.* 2012;
55. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: A short review of etiology and pathophysiology. *American Journal of Medical Genetics, Part A.* 2012.
56. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: Nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;
57. Skoll MA, Sharland GK, Allan LD. Is the ultrasound definition of fluid collections in non-immune hydrops fetalis helpful in defining the underlying cause or predicting outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;
58. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh

- hemolytic disease. *J Pediatr*. 1989;
59. van den Akker ESA, de Haan TR, Lopriore E, Brand A, Kanhai HHH, Oepkes D. Severe fetal thrombocytopenia in Rhesus D alloimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;
 60. Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: A systematic review. *Obstetrics and Gynecology*. 2012.
 61. Anderson KG. How well does paternity confidence match actual paternity? Evidence from worldwide nonpaternity rates. *Curr Anthropol*. 2006;
 62. 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;
 63. Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, Mühlhaus K, Stuhmann M, Scharf A. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;
 64. Moise, Jr. KJ, Carpenter, Jr. RJ. Increased Severity of Fetal Hemolytic Disease with Known Rhesus Alloimmunization after First-Trimester Transcervical Chorionic Villus Biopsy. *Fetal Diagn Ther*. 2009;
 65. De Silva M, Contreras M, Mollison PL. Failure of Passively Administered Anti-Rh to Prevent Secondary Rh Responses. *Vox Sang*. 1985;
 66. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;
 67. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ, 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;
 68. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009.
 69. Zimmermann R, Durig P, Carpenter 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 Int J Obstet Gynaecol*. 2002;
 70. Jacquetin B, Meyer JL, Urbain MF, Jouve P, Vanlieferingen P. Intrauterine exchange transfusion of the fetus under ultrasound guidance: First successful report. *Fetal Diagn Ther*. 1986;

71. Nicolaides KH, Clewell WH, Mibashan RS, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S. FETAL HAEMOGLOBIN MEASUREMENT IN THE ASSESSMENT OF RED CELL ISOIMMUNISATION. *Lancet*. 1988;
72. Klumper FJ, Van Kamp IL, Vandenbussche FPHA, 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;
73. Markham KB, Moise KJ. 531: Anti-Rh(D) Alloimmunization: Outcomes at a single institution. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;
74. MacKenzie IZ, MacLean DA, Fry A, Evans SL. Midtrimester intrauterine exchange transfusion of the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;
75. Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, van Geloven N, Lopriore E, Smoleniec J, et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;
76. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*. 2016.
77. Parker V, Tormey CA. The direct antiglobulin test: Indications, interpretation, and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;
78. Alwar V, Devi AMS, Sitalakshmi S, Karuna RK. Evaluation of the use of gel card system for assessment of direct coombs test: Weighing the pros and cons. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;
79. Rumsey DH, Ciesielski DJ. New protocols in serologic testing: A review of techniques to meet today's challenges. *Immunohematology*. 2000.
80. Philip J, Jain N. Antenatal Maternal Serum IAT Titer and Fetal Outcome in Rh Isoimmunized Pregnancies. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;
81. Bowman JM, Pollock JM. Reversal of Rh Alloimmunization: Fact or Fancy? *Vox Sang*. 1984;
82. T.C. Sağlık Bakanlığı. No Title. 2.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. 2007.
83. Zipursky A, Israels LG. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Can Med Assoc J*. 1967;
84. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C, et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for

- pregnant women who are rhesus-negative. Health Technology Assessment. 2003.
85. Bowman JM, Pollock JM. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization: 28-weeks' gestation service program. *Can Med Assoc J.* 1978;
 86. Stasi R. Rozrolimupab, symphobodies against rhesus D, for the potential prevention of hemolytic disease of the newborn and the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Mol Ther.* 2010;
 87. De Cherney AH NLC. *Obstetric&Gynecologic Diagnosis&Treatment.* Ninth edition International Edition. 2003. 295–399 p.
 88. Hartwell EA. Use of Rh immune globulin: ASCP practice parameter. American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol.* 1998;
 89. Contreras M. The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn — general background. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1998;
 90. Witter FR, Shirey RS, Nicol SL, Ness PM. Postinjection kinetics of antepartum Rh immune globulin. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;
 91. Lee D, Contreras M, Robson SC, Rodeck CH, Whittle MJ. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. *Transfusion Medicine.* 1999.
 92. Bush MC, Gaddipati S, Berkowitz R. Noninvasive management of Rh partial null (D-) to supplement traditional management of Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol [Internet].* 2003 Nov [cited 2020 Jan 8];102(5 Pt 2):1145–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607036>
 93. Triulzi D. Indirect and Direct Antiglobulin (Coombs) Testing and the Crossmatch. The Institute for Transfusion Medicine. 2000.
 94. Coombs Test - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2020 Jan 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547707/#>
 95. Leaf RK, O'Brien KL, Leaf DE, Drews RE. Autoimmune hemolytic anemia in a young man with acute hepatitis E infection. *American Journal of Hematology.* 2017.
 96. Snyder EL, Spivack M. Clinical and Serologic Management of Patients with Methyl dopa-Induced Positive Antiglobulin Tests. *Transfusion.* 1979;19(3):313–6.
 97. Westhoff CM, Reid ME. Review: The Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. *Immunohematology.* 2004.
 98. Koelewijn JM, Slootweg YM, Folman C, Kamp IL, Oepkes D, Haas M. Diagnostic value of laboratory monitoring to predict severe hemolytic disease of the fetus and newborn in non-D and non-K-alloimmunized pregnancies. *Transfusion [Internet].* 2019 Dec 23 [cited 2020 Jan 8];trf.15631. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.15631>

99. 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;
100. Hensley JG, Coughlin KP, Klein LL. A Curious Case of Anti-D Antibody Titer. *J Midwifery Women's Heal.* 2009;
101. Alaqeel AA. Hyporegenerative anemia and other complications of rhesus hemolytic disease: To treat or not to treat is the question. *Pan Afr Med J.* 2019;
102. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. In: *Seminars in Perinatology.* 1997.
103. Juan PIAZZE1, Albana CEREKJA1, Antonella GIANCOTTI1, Anna CASADEI2, Renato LA TORRE1 EC. High Coombs Test Titers With No Fetal Anemia: Value of Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2007;8(1).

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Karolin Ohanoğlu
Doğum yeri ve tarihi Uyuşu: İstanbul, 20-03-1988, TC
Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu Kurtuluş cad. No 124 D 2 Kurtuluş/Şişli İstanbul
05358575636

Yabancı dili İngilizce, Fransızca, Ermenice

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

İstanbul EAH- Kadın hastalıkları ve doğum 2018-2020

Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH 2016-2018

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2014

Robert Kolej 2002-2007

Sahakyan Nunyan İlköğretim okulu 1997-2007

Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Doktor

Mesleki Deneyimi

- 1- UCSF- department of neurosurgery - observer 2012
- 2- İSTANBUL BEYOĞLU 1 NOLU ACIL SAĞLIK HİZMETLERİ İSTASYONU 2014

Yayınları:

- 1-Ozdemir ME, IU Cilingir, G İlhan, E Yıldız, **K Ohanoğlu** The effect of the systematic birth preparation program on fear of vaginal delivery and quality of life
- 2- G İlhan, MK Eken, FFV Atmaca, **K Ohanoğlu** Kontrasepsiyon Amacı ile Bakırlı Rahim İçi Araç Kullanımının Kadın Cinsel Fonksiyonları Üzerine Etkisi
- 3-G İlhan, AG Zebitay, H Gültekin, AH Ergin, **K Ohanoğlu** A Case of Bladder Flap Hematoma Presenting With Hematuria
- 4- Doruk Cevdi Katlan, **Karolin Ohanoğlu**, Melek Yalçın, Fatma Ferda Verit Coexisting giant Cystic Hygroma and Dandy Walker malformation complicated with hydrops in a fetus with Turner Syndrome

5- Alpaslan Kaban, Olcay Seval, **Karolin Ohanoğlu**, Iřık Kaban, Fatma F Verit
Postoperatif Erken Cerrahi İnsizyon Pansumanının Negatif Etkisi: Prospektif
Gözlemsel Bir Çalışma

