

# BÖLÜM 6

## GEBELİKTE RH ALLOİMMÜNİZASYONU

Çağlar YILDIZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Maternal alloimmünizasyon, gebenin bağışıklık sisteminin yabancı eritrosit yüzey antijenleri tarafından uyarılmasıyla immünoglobulin G (IgG) antikorlarını üretmesi sonucu meydana gelir. Maternal bağışıklık sisteminin duyarlı hale gelmesinin en sık sebepleri kan transfüzyonu veya fetal-maternal kanamadır (doğum, travma, düşük olması, dış gebelik veya girişimsel obstetrik müdahalelere bağlı). Rh-izoimmünizasyonu veya rh uyumsuzluğu olarak da adlandırılabilir.

Her ne kadar Rh alloimmünizasyonu gelişimi yapılan proflaksi uygulamaları ile azaltılmış ve ortaya çıktığında da tanı, izlem ve tedavi yöntemleri geliştirilmiş olsa da gebe takibinde ve doğum hekimliğinde halen önemli bir yer tutmaktadır. Ciddi komplikasyonlara ve hatta intrauterin dönemde veya yenidoğan döneminde ölüme dahi sebebiyet verebilmektedir. Bu nedenlerle gebelikte rh alloimmünizasyonu konusuna bu yazımızda gözden geçirilmiştir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Rh alloimmünizasyonu yaklaşık olarak 1-2/1000 kadında görülen nadir bir gebelik patolojisidir (1). Uzun yıllardır uygulanan önleyici tedbirlere rağmen (en sık immünizasyon Rh-D'ye karşıdır) sıklığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) de 1000 canlı doğumda 6 vaka olarak bilinmektedir (2). Diğer sık görülen anti-eritrosit antikorları anti-Rhc (RH4), anti-RhE (RH3) and anti-Kell (KEL)'dir. Fetal aneminin önde gelen sebebi maternal kırmızı kan hücrelerinin alloimmünizasyonudur. Prenatal sonuçlar; antikor tipine, antijen miktarına ve afinitesine bağlı olarak belirgin bir klinik etkinin olmamasından hidrops fetalse hatta intrauterin fetal ölüme kadar değişebilir (3). Alloimmünizasyon olasılığı, popülasyondaki kan grubu antijenlerinin prevalansına bağlı olarak toplumlar arasında değişir. Örneğin, Avrupa/Kuzey Amerika kökenli insanlar arasında RhD negatifliğinin sıklığı

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,  
dr\_caglaryildiz@yahoo.com

yaklaşık %15-17 iken, Afrika ve Hint kökenli insanlarda bu oran %3-8'e düşmekte, Asya popülasyonlarında ise %0,1-0,3 olarak bildirilmektedir (4, 5). Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan bazı çalışmalarda da Rh negatiflik oranlarının %10,5-16,3 arasında olduğu gösterilmiştir (6, 7). Anne ve bebek sağlığını etkilemesi ve hatta sonraki gebelikleri de etkileyebilmesi sebebiyle önemli bir halk sağlığı problemidir.

## **FİZYOPATOLOJİ**

Gebenin kan grubunu tanımlayan standart obstetrik terminoloji ABO tipidir ve "Rh pozitif" veya "Rh negatif" terimlerini de içerir. Bu terimler genellikle eritrositlerinde D antijeni olan veya olmayan bir bireyi tanımlamak için kullanılır. Bununla birlikte, bu isimlendirme aslında sınırlandırılmış bir adlandırmadır çünkü Rh kan grubu sistemi 50'den fazla antijenden oluşmaktadır (8); bunlar içerisinde antikor oluşumunu en çok tetikleyenler D, C, c, E ve e'dir.

Gebeliğin 38. gününde D antijeni eritrosit hücre membranında ekprese edilmeye başlar ve diğer bir çok antijenin (A, B, M, N gibi) aksine D antijeni sadece eritrositlerde bulunur (9). Maternal D alloimmünizasyonu, maternal immün sistemin RhD-pozitif eritrositlere maruz kalmasının bir sonucu olarak gelişir (10). Gebenin kan dolaşımında anti-D immünglobulinler bir kez oluştuğunda bunlar plasentayı geçebilir ve fetal eritrositleri opsonize ederler, opsonize olmuş bu eritrositlerin fetal dalaktaki makrofajlar tarafından fagosite edilmesiyle de fetal anemi meydana gelir. Maternal alloimmünizasyona neden olabilecek olaylar; transplental fetal-maternal kanama, RhD pozitif kanın yanlışlıkla transfüzyonu, RhD pozitif kanla kontamine olmuş iğne ile enjeksiyon yapılması ve RhD-uyumsuz allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmasıdır (11, 12). Transplental fetal-maternal kanama, neredeyse tüm maternal D alloimmünizasyon vakalarından sorumludur. Az miktardaki (0,1 mL) fetal eritrosit neredeyse tüm gebeliklerde anne dolaşımına karışır (13). Spontan fetal-maternal kanamanın sıklığı ve hacmi, ilerleyen gebelik yaşı ile artar ve doğumda en yüksek düzeydedir (14). Fetal-maternal kanama düşük olması, gebeliğin sonlandırılması, ektopik gebelik, invaziv in-utero prosedürler, fetal ölüm, maternal abdominal travma, antepartum maternal kanama ve dış sefalik versiyon sebebiyle olabilir. Fetal-maternal kanama genellikle önceden tahmin edilememektedir ve vakaların yüzde 80'inden fazlasında sebep bulunamamaktadır (15). Klinik olarak tanı konulmayan erken gebelik kayıplarında da D antijenine karşı antikor üretimi görülebilmektedir. Sebebi bilinmeyen alloimmünizasyonlar için bir diğer açıklama da büyükanne teorisi ile yapılabilir. Bu teoriye göre RhD (-) kadın, RhD (+) olan kendi annesinin karnında iken Rh (+) eritrositlerle karşılaşarak duyarlılık oluşturabilir (maternal-fetal kanama). D antijenine karşı oluşturulan bağışıklık yanıtı bireyler arasında farklılık

gösterir, aynı miktardaki kanama bazı kişilerde duyarlanma için yeterli iken bazılarında immün yanıt oluşturmamaktadır (16, 17). Antikor yanıtı yavaş gelişir ve genellikle maruziyetten 5 ila 15 hafta sonrasına kadar serolojik olarak saptanamaz.

## **RH D ALLOİMMUNİZASYONUN NEDENLERİ**

Fetal ve maternal dolaşımın ayrı olmasına rağmen, asemptomatik kadınlarda bile fetal ve maternal kanın doğum öncesi bir miktar karışması sıklıkla olur. Düşük olması, ektopik gebelik, antenatal kanama ve doğum gibi olayların yanı sıra koryon villus örnekleme, amniyosentez, gebelik ile ilgili uterin küretaj ve ektopik gebeliğin cerrahi tedavisi gibi prosedürler annenin fetal eritrositlere maruz kalmasına ve RhD alloimmünizasyona neden olabilir. İlk trimesterde düşük tehdidi olan kadınların yaklaşık %3 ila %11'inde ve üçüncü trimesterde doğum yapan kadınların yaklaşık %45'inde fetal-maternal kanama vardır (18,19).

Rh uyumsuzluğu olan gebelerde spontan düşük sonrası Rh D alloimmünizasyon riskinin %1,5-2, dilatasyon ve küretaj sonrası ise %4-5 olduğu tahmin edilmektedir (18, 20). Spontan düşükten sonra anti-D immün globulin uygulamasının etkinliğini değerlendiren çalışmalardan elde edilen veriler yetersizdir ancak bu tür kayıplardan sonra anti-D immün globulin verilmesi halen önerilmektedir (20, 21). Yeterli veri olmamakla beraber ektopik gebeliğin de RhD alloimmünizasyona neden olduğu düşünülür ve tedavi içerisinde koryodesidual ayrılmadan şüphelenildiğinde ilk 72 saat içerisinde anti-D immünglobulin uygulaması önerilir (21). Koryonik villus örneklemesinin 0,6 ml veya daha fazla fetal-maternal kanama oluşturma ihtimali yaklaşık olarak %14'tür (22) ve işlem yapılan gebelere anti-D immünglobulin uygulanmalıdır. Amniyosentez işlemi sırasında plasentadan geçilmediği durumlarda yaklaşık olarak %2-6 oranında fetal-maternal kanama riski vardır ve alloimmünizasyona neden olabilir (23). Kordosentez gibi invaziv prosedürler de fetal-maternal kanamaya neden oldukları için anti-D immünglobulin profilaksisi gerekir. İnvaziv olmamasına rağmen, eksternal sefalik versiyon %2-6 fetal-maternal kanama riski ile ilişkilidir ve Rh D-negatif hastalarda anti-D immün globulin yapılması uygun olur (24).

## **RhD alloimmünizasyonun önlenmesi**

Tüm RhD-negatif gebeler, her gebeliklerinin ilk muayenelerinde antikor taramasından geçmelidir. Şayet tarama pozitif çıkarsa fetusun ve yenidoğanın hemolitik hastalığı ve gelişebilecek ciddi fetal anemi açısından dikkatli olmak gerekir. Tarama testi pozitif çıkan hastalarda anti-D immünglobulin önerilmez çünkü bir kez alloimmünizasyon gerçekleştiğinden sonra anti-D immünglobulin uygulaması etkili değildir. Antikor tarama testi negatif olan gebelere gebeliğin 28. haftasında, Rh-D pozitif bir yenidoğanın doğumu sonrası ve fetomaternal kanama riski olan an-

tepartum durumlarda anti-D immünglobulin uygulaması yapılmalıdır. Bununla birlikte, fetüsün hem biyolojik annesi hem de babasının RhD-negatif olduğu kesin olarak biliniyorsa, fetüsün D-negatif olması gerektiğinden antenatal anti-D immünglobulin yapılmayabilir (25, 26). Fetal RhD genotipinin belirlenmesi için anne kanından fetal DNA incelemesi dünya genelinde tartışmalı bir konu olmakla birlikte uygulamalar ülkeden ülkeye değişmektedir. ABD'de antepartum profilaksi uygulaması öncesi anne kanından fetal DNA bakılması yapılmamaktadır. Amerikan Obstetrik Ve Jinekoloji Derneęi antenatal anti-D immünglobulin ihtiyacını belirlemek için anne kanından fetal DNA bakılması testini önermemektedir (27). Ancak, tahlilin maliyeti düştükçe, bu uygulamanın da değişebileceği unutulmamalıdır. Birkaç ülkede (örneğin, Danimarka, Hollanda, İsveç, İngiltere, Fransa, Finlandiya) RhD-negatif gebe hastalarda fetal RhD tayini rutin olarak yapılır ve RhD-negatif bir fetüs tanımlandığında antenatal anti-D immün globulin uygulaması yapılmaz (28, 29). Gebeliğin 28. haftasında yeniden antikor taraması, ilk taramadan bu yana geçen sürede alloimmunize olmuş hastaları tespit edecektir. Anti-D immünglobulin uygulamaları farklılıklar gösterebilmektedir. ABD'de antikor taraması negatif olan hastalara gebeliğin 28. haftasında tek doz 300 mikrogram anti-D immünglobulini uygulanmaktadır. Birleşik Krallık'ta gebeliğin 28. ve 34. haftalarında 100 mikrogram (30), Kanada'da ise gebeliğin 28. ve 34. haftalarında 100-120 mikrogram anti-D immünglobulin uygulanmaktadır (26). Spontan gebelik kayıpları, indüklenmiş abortuslar, invaziv tanısal testler, terapötik işlemler (koryon villus örnekleme, amniyosentez/amniyoinfüzyon, fetal kan örnekleme, fetoskopi/fetoskopik cerrahi ve multifetal redüksiyon gibi), abdominal travma sonrası, eksternal sefalik versiyon, ektopik gebelik, intrauterin fetal kayıp, antepartum kanama ve mol hidatiform gibi durumlarda anti-D immünglobulin uygulanması önerilmektedir (31). RhD pozitif bir yenidoğanın doğumundan sonra alloimmünize olmayan RhD negatif anneye doğumdan sonraki 72 saat içerisinde 300 mikrogram (15 ml fetal eritrosit, 30 ml fetal tam kan için yeterlidir) anti-D immünglobulin uygulanmalıdır (31).

### **RhD alloimmunizasyonun yönetimi**

Gebenin klinik olarak anlamlı bir eritrosit allo-antikoruna sahip olduğu belirlendikten sonra daha yakın izleme ve değerlendirme gereklidir. Maternal anti-D'den etkilenen ilk gebelikler için, antikor titreleri hastalığın ciddiyetini öngörebilir; bununla birlikte, merkezlerin farklı kritik titre eşikleri olabilir, genellikle 1:16–32 değerleri kullanılmaktadır, bu nedenle yorumlamayı kolaylaştırmak için seri titreler aynı merkezde yapılmalıdır (32). Kritik titreye ulaşıldığında veya kritik titre aşıldığında ve fetüs RHD pozitif olduğunda, fetusta ciddi anemi gelişimini belirlemek için orta serebral arter-tepe sistolik hızı (middle cerebral artery (MCA) peak systolic velocity (PSV) ) Doppler hız ölçümü yapılır. Fetal MCA-PSV'nin Doppler

değerlendirmesi, fetal hemoglobinin seviyesinin MCA'daki kan akışını belirlediği ilkesine dayanır: Fetal hemoglobin seviyesi düştükçe MCA-PSV artar (33). Gebelik haftasına göre 1,5 MoM ve daha düşük MCA-PSV değerleri orta-şiddetli bir fetal anemi olmadığını gösterir ve MCA-PSV bu seviyede devam ediyorsa doğum için 37. gebelik haftasına kadar beklenebilir (34). Gebelik haftasına göre 1,5 MoM ve daha yüksek MCA-PSV değerlerinin varlığı durumunda fetal hemoglobinin seviyesinin ölçümü için kordosentez yapılması ve sonrasında intrauterin fetal kan transfüzyonu düşünülmelidir (35). Gebeliğin 35. haftası ve sonrasında gelişen ciddi fetal anemi (MCA-PSV>1,5) durumunda da doğum planlaması yapılmalıdır. Fetal aneminin değerlendirilmesi için fetal kalp trasesinde sinüsoidal ritim olması, fetal kan örnekleme (MCA-PSV değerlendirilmesi yapılmadan) ve amniyotik sıvıda bilirubin seviyelerinin ölçülmesi gibi yöntemler de vardır.

## SONUÇ

Her ne kadar ilk gebeliklerde risk az olduğu bilinse de takip eden gebelikleri etkilemesi nedeniyle gebelikte meydana gelen Rh alloimmünizasyonu intrauterin fetal ölüm, yenidoğanda ciddi hemolitik hastalık ve hatta ölüme neden olabilmesiyle bir halk sağlığı problemidir. Hastalık geliştiği zaman morbidite oranlarını ve yenidoğan kaybı ile sonuçlandığında bebek ölümü istatistiklerini, artıracaktır Aynı zamanda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ki uzun süreli tedaviler nedeniyle sağlık giderleri de artacaktır. Tüm RhD-negatif gebeler, her gebeliklerinin ilk muayenelerinde antikor taramasından geçmelidir. Tarama testi negatif olan gebelere gebeliğin 28. haftasında, Rh-D pozitif bir yenidoğanın doğumu sonrası ve fetomaternal kanama riski olan antepartum durumlarda anti-D immunglobulin uygulaması yapılmalıdır. Annede bakılacak seri antikor titreleri gebeler yakın takip edilmeli ve fetal anemi geliştiği düşünülen durumlarda MCA-PSV değerlendirilmesi ve takibi yapılmalıdır.

## KAYNAKÇA

1. Branger B, Winer N. Epidemiology of anti-D alloimmunization during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2006;35 [1S87-1S92].
2. Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1132-9.
3. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. L Ghesquière et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 May;47 (5):197-204. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.02.001.
4. Zipursky A, Bhutani VK. Rhesus disease: a major public health problem. *Lancet.* 2015;386:651.
5. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F84-5.
6. Türkiye'de Kan Grubu Araştırmaları. Galip AKIN, Nursel DOSTBİL. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Cografya Fakültesi Dergisi.* 45, 2 (2005) 1-15.
7. Analysis of ABO and Rh blood groups distribution in East Karadeniz region of Turkey. Serdar Özkasap, Selim Dereci, Kazım Şahin et al. *Dicle Tıp Dergisi.* 2013; 40 (1): 100-104
8. Names for RH (ISBT 004) Blood Group Alleles. International Society of Blood Transfusion. [http://www.isbtweb.org/fileadmin/user\\_upload/Working\\_parties/WP\\_on\\_Red\\_Cell\\_Immunogenetics\\_and/RHD\\_Partial\\_D\\_blood\\_group\\_alleles\\_v5.0\\_180207.pdf](http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/RHD_Partial_D_blood_group_alleles_v5.0_180207.pdf) (Accessed on January 29, 2020).

9. Bergström H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1967; 99:130.
10. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion.* 2006; 46:1652.
11. Lappen JR, Stark S, Gibson KS, et al. Intravenous drug use is associated with alloimmunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215:344.e1.
12. Cid J, Lozano M, Fernández-Avilés F, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. *Transfusion.* 2006; 46:169.
13. Medearis AL, Hensleigh PA, Parks DR, Herzenberg LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148:290.
14. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetalmaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang.* 1986; 51:117.
15. Stroustrup A, Plafkin C, Savitz DA. Impact of physician awareness on diagnosis of fetalmaternal hemorrhage. *Neonatology.* 2014; 105:250.
16. Zipursky A, Israels LG. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Can Med Assoc J.* 1967; 97:1245.
17. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, et al. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion.* 1971; 11:333.
18. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev.* 1988;2:129–50.
19. Von Stein GA, Munsick RA, Stiver K, Ryder K. Fetalmaternal hemorrhage in threatened abortion. *Obstet Gynecol.* 1992;79:383–6.
20. Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. *Transfusion.* 2003;43:1661–6.
21. Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD009617.
22. Blakemore KJ, Baumgarten A, Schoenfeld-Dimaio M, Hobbins JC, Mason EA, Mahoney MJ. Rise in maternal serum alpha-fetalprotein concentration after chorionic villus sampling and the possibility of isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:988–93.
23. Bowman JM, Pollock JM. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1985;66: 749–54.
24. Boucher M, Marquette GP, Varin J, Champagne J, Bujold E. Fetomaternal hemorrhage during external cephalic version. *Obstet Gynecol.* 2008;112:79–84.
25. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017; 130:e57.
26. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003; 25:765.
27. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017; 130:e57.
28. Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, et al. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women-2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn.* 2014; 34:1000.
29. Wikman AT, Tibblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120:227.
30. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of routine anti-D prophylaxis for RhD-negative women. Guideline #41. <http://www.nice.org.uk> (Accessed on March 01, 2016).
31. Kenneth J Moise Jr. RhD alloimmunization: Prevention in pregnant and postpartum patients. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
32. American Association of Blood Banks. Technical manual of the American Association of Blood Banks. 19th Edition. Washington, DC: AABB; 2017.
33. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ Jr, et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197:526.e1.
34. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol.* 2021; 138:e35.
35. Kenneth J Moise Jr. RhD alloimmunization in pregnancy: Management. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)