

## BÖLÜM 6

### GEBELİKTE RH D ALLOİMMUNİZASYONU

Mustafa KOÇAR<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

RhD-pozitif bir yenidoğan doğuran veya RhD-pozitif kırmızı hücrelere başka şekilde maruz kalan RhD-negatif hastalar, anti-D antikorları geliştirme riski altındadır. Bu annelerin RhD pozitif fetüsleri/yenidoğanları, ciddi morbidite veya mortalite ile ilişkili olabilen fetüs ve yenidoğanda hemolitik hastalık (HDFN) geliştirme riski altındadır.

Doğum öncesi ve doğum sonrası anti-D immün globulin profilaksisi programlarının uygulanması, D alloimmünizasyon sıklığında ve ilişkili fetal/neonatal komplikasyonlarda önemli bir azalmaya yol açmıştır. Bununla birlikte, özellikle anti-D immün globulinin yaygın olarak bulunmadığı sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde, fetüslerde ciddi sekellerle D alloimmünizasyonu hala ortaya çıkmaktadır (1). Uygun izleme ve müdahalenin mevcut olduğu durumlarda HDFN başarıyla tedavi edilebilir.

#### RH TIPLERİ

Hamile bir bireyin kan grubunu belirlemek için standart obstetrik terminoloji ABO tipidir ve “Rh pozitif” veya “Rh negatif”tir. Bu terimler genellikle kırmızı kan hücrelerinde D antijeni olan veya olmayan bir kişiyi tanımlamak için kullanılır. Ancak, bu kısaltılmış isimlendirme yapay bir adlandırmadır ve Rh kan grubu sistemi 50’den fazla antijenden oluştuğu için kafa karıştırıcı olabilir(2). Antikorları indükleyen en yaygın antijenler D, C, c, E ve e’dir. d antijeni yoktur, ancak C ve c ile E ve e, kodominant ekspresyonu olan alternatif alellerdir.

DCE’nin bazı kombinasyonları, her ebeveynden bir haplotip olarak miras alınır. RhD negatif olan bir hamile anne taşımadığı, babadan miras gelen C, c,

<sup>1</sup> Op. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Kliniği Yan Dal Araştırma Görevlisi jineko2@hotmail.com

E ve/veya e antijen içeren fetal kırmızı hücrelere maruz kalırsa anti-C, -c, -E ve/veya -e antikorları oluşturabilir. RhD-negatif bir anne profilaktik anti-D immün globulin almış olsa da, bu diğer Rh antijenlerine (c, C, E, e) karşı alloimmünizasyonu engellemez.

RhD-negatif bireylerin prevalansı toplumlar arasında ciddi varyasyonlar göstermektedir (3): Basklarda %30-35, Beyaz Kuzey Amerikalılar veya Avrupalılar yüzde 15, Siyah veya Afrikalı Amerikalılar yüzde 8, Afrikalılar yüzde 4 ila 6, Japonlarda yüzde 0,5. RhD-pozitif bireylerin yaklaşık yüzde 40'ı D antijeni (DD) için homozigottur; geri kalanlar heterozigottur (Dd). Beyaz bireylerde, RhD-negatif fenotipin birincil moleküler temeli, D geninin, RHD'nin yokluğudur. Fenotipik olarak RhD-negatif diğer ırksal ve etnik gruplarda, gen mevcut olabilir ancak çevrilmemiş veya ifade edilmemiş olabilir (4).

## **ALLOİMMUNİZASYON PATOGENESİ**

Gebeliğin 38. gününde, D antijeni kırmızı kan hücresi (RBC) zarının bir parçası olarak eksprese edilir (5) ve diğer birçok antijenin (örn., A, B, M, N) aksine, D sadece RBC'ler üzerinde mevcuttur. Maternal D alloimmünizasyonu, maternal bağışıklık sisteminin RhD-pozitif RBC'lere maruz kalmasının bir sonucu olarak gelişir (6). Gebe bireyin dolaşımında anti-D immün globulin (Ig)G antikorları bulunduğunda, plasentayı geçebilir fetal RBC'leri opsonize ederek fetal dalaktaki makrofajlar tarafından fagosite edilmesine sebep olup fetal anemiye neden olabilir.

Maternal alloimmünizasyona; doğum, indüklenmiş veya spontan abortus, ektopik gebelik, parsiyel molar gebelik, CVS (Chorionic villus sampling), amniosentez, kordosentez, percutan fetal prosedürler, external sefalik versiyon, antenatal kanama, dekolman plesanta, maternal abdominal travma, plesantanın elle çıkartılması, idiopatik maternal- fetal kanama, RhD pozitif kanla kontamine iğnelerle enjeksiyon (7-9), RhD-pozitif kanın yanlışlıkla transfüzyonu, RhD-uyumsuz allojenik hematopoietik kök hücre nakli neden olabilir(10).

Transplasental fetomaternal kanama, neredeyse tüm maternal D alloimmünizasyon vakalarından sorumludur. Akış sitometrisi kullanan çalışmalarda gösterildiği gibi, küçük (0,1 mL) fetal eritrosit miktarı neredeyse tüm gebeliklerde anne dolaşımına erişim kazanır(11). Spontan fetomaternal kanamanın sıklığı ve hacmi, ilerleyen gebelik yaşı ile artar ve doğumda en yüksek düzeydedir (12). Fetomaternal kanamayı öngörmek mümkün olmadığı gibi vakaların yüzde 80'inden fazlasında hiçbir neden tespit edilememektedir (13).

Dikkat çekici bir şekilde, D antijenini taşıyan kırmızı hücrelere annenin tanımlanabilir maruziyeti olmaksızın D antijenine karşı alloantikörlerin altı raporu vardır (14). Bu vakalar, klinik olarak tanınmayan erken gebelik kayıplarının (kaybolan ikizler dahil) sonucu olabilir. Alternatif olarak, etiyoloji olarak bir “büyükanne teorisi” önerilmiştir. Bu durumlarda, bireyin heterozigot RhD-pozitif annesinden gelen kırmızı hücreler, doğumda fetal dolaşıma erişim kazanır (maternal-fetal kanama). RhD-negatif yenidoğan daha sonra bu RhD-pozitif hücrelere karşı düşük düzeyde bir antikör oluşturur.

RhD-pozitif RBC’lerin infüzyonuna karşı bir bağışıklık tepkisi geliştiren RhD-negatif bireylerin yüzdesi, kısmen infüze edilen kanın hacmine bağlıdır: 0.5 mL RBC’ler bazı deneklerde bir anti-D tepkisini uyarır, oysa bir ünite (450 mL) RBC’lerin sayısı, yanıt verenlerin maksimum yüzdesiyle sonuçlanır (yüzde 80) (15). Antikör yanıtı yavaş gelişir ve genellikle maruziyetten 5 ila 15 hafta sonrasına kadar serolojik olarak saptanamaz. Birincil bağışıklık tepkisinin oluşup oluşmadığı, annenin maruz kaldığı fetal kan hacminin yanı sıra çeşitli faktörlere de bağlıdır. Bu değişkenler arasında fetomaternal kanama sıklığı ve anne ile fetüsün ABO uyumlu olup olmadığı yer alır(6). Hem fetal eritrositlerin immünojenitesi hem de annenin immünojenik yanıt kapasitesi patogeneizde rol oynar. Örneğin, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan kişiler, immünosupresif ilaç alan transplant hastaları ve yoğun kemoterapi alan kanser hastaları D antijenine karşı alloantikörler oluşturmayabilir (16).

## **ALLOİMMUNİZASYONUN FETAL/NEONATAL SONUÇLARI**

### **Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (HDFN)**

Maternal antikörün transplasental transferi HDFN’ye yol açar. Fetal aneminin şiddeti birincil olarak antikör konsantrasyonundan etkilenir, aynı zamanda tam olarak anlaşılmayan ek faktörlerden de etkilenir. Bunlar, maternal antikörlerin alt sınıfını ve glikozilasyonunu; kan grubu antijenlerinin yapısı, bölge yoğunluğu, olgunlaşma gelişimi ve doku dağılımı; transplasental IgG naklinin etkinliği; fetal dalağın fonksiyonel olgunluğu; Fc reseptör fonksiyonunu etkileyen polimorfizmler; ve insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkili inhibitör antikörlerin varlığıdır(17).

### **Hidrops fetalis**

HDFN’de hidrops fetalis (tanı için: deri ödemi, asit, perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon bulgularından ikisi veya daha fazlası), fetal hemoglobin eksikliği,

gebelik yaşı ortalamasının (hematokrit ile tutarlı olarak) en az 7 g/dL altında olduğunda ortaya çıkar. yaklaşık yüzde 15'ten az veya hemoglobün <5 g/dL) (18).

## **TARAMA**

İlk doğum öncesi ziyarette D tiplemesi ve antikor taraması yapılmalıdır. Başlangıçta antikor taraması negatif olan ve komplike olmayan gebeliği olan RhD-negatif bireyler için, antikor taraması yaklaşık 28. gebelik haftasında ve doğumda tekrarlanır(19). Tarama, salin tüp yöntemleri ile veya daha az yaygın olarak jel mikro kolon ile yapılabilir. Antikor taraması pozitif olan hastalarda antikor titresi belirlenir.

İndirek Coombs testi, titreyi belirlemek için en yaygın kullanılan yöntemdir. Bilinen RhD-pozitif kırmızı kan hücrelerinin (RBC'ler) maternal plazma ile inkübasyonu ilk adımdır. Mevcut herhangi bir anti-D antikorunu, daha sonra yıkanan ve anti-insan globulin (Coombs) serumunda süspansiyon edilen RBC'lere yapışacaktır. Maternal anti-D ile kaplanmış RBC'ler, pozitif indirek Coombs testi olarak adlandırılan antihuman globulin tarafından aglütine olacaktır. Titre, aglütinasyonun meydana geldiği en yüksek dilüsyondur (örneğin 1:16 titresi, hastanın plazmasının 1 kısım plazma ile 15 kısım seyrelticiye kadar herhangi bir seyreltmede pozitif olduğu anlamına gelir). Tüp dilüsyonları, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024, 2048 ve 4096 titrelerini rapor edecek şekilde ayarlanır.

## **TANI**

D alloimmünizasyonunun teşhisi, anne kanında anti-D antikorunun saptanmasına dayanır. Bir alloantikorun tanımlanması, fetüsün fetüsün ve yenidoğanın (HDFN) hemolitik hastalığı için risk altında olduğu anlamına gelir, meydana geldiği veya gelişeceği anlamına gelmez. Hasta son birkaç hafta içinde anti-D immün globulin almışsa, anti-D antikorları taraması alloimmünizasyonun belirlenmesinde yardımcı olmayabilir. Bu durumda titrasyona bakılmalı, 28. haftada anti-D immün globulin alan bireyler düşük (0 ila ≤4) antikor titresine sahip olacaktır; >4 titre, allo-anti-D'nin varlığını gösterir. Ayrıca, yeni allo-anti-D, IgM antikorları ile ilişkilendirilirken, eksojen anti-D, IgG'dir.

## **YÖNETİM**

Anti-D immün globulin profilaksisinin geliştirilmesine ve uygulanmasına rağmen, maternal RhD alloimmünizasyonuna bağlı fetüs ve yenidoğanın (HDFN)

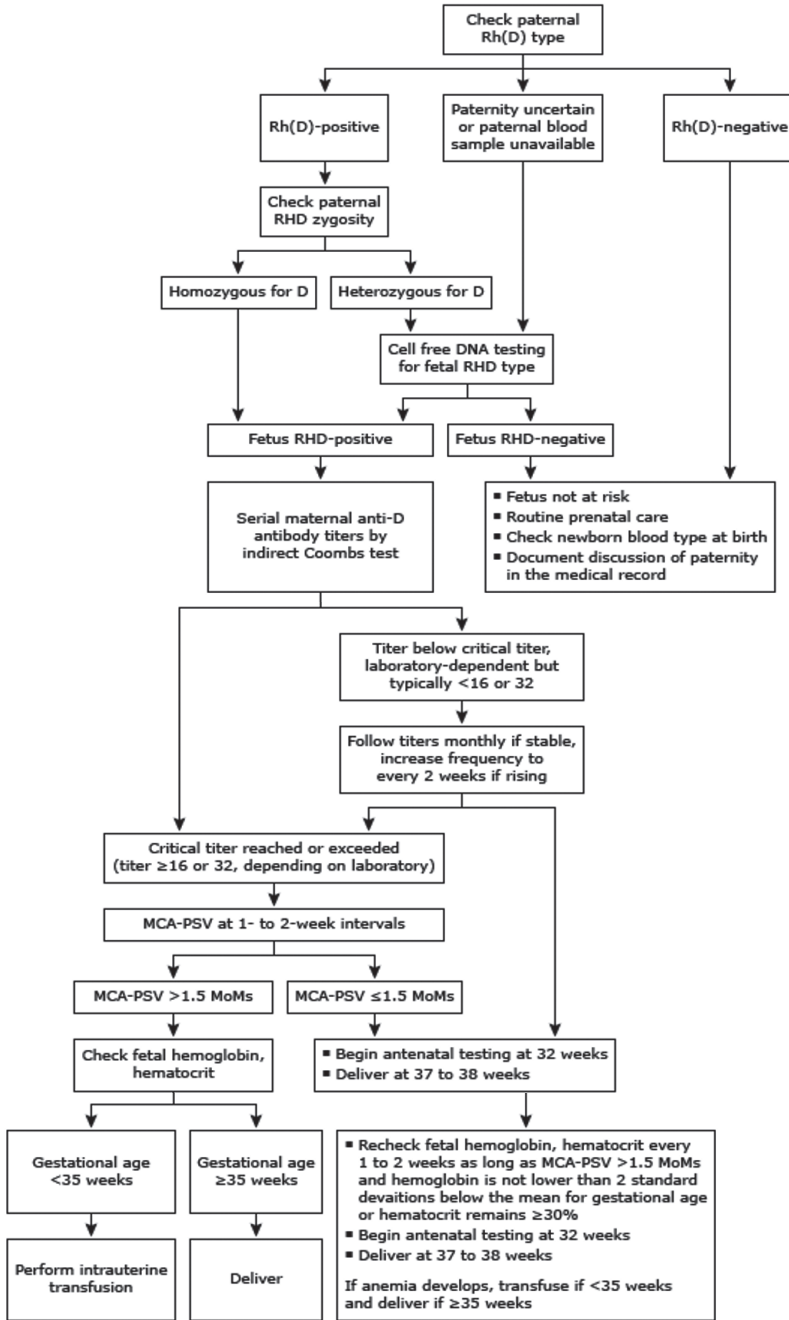
hemolitik hastalığı dünya çapında ortaya çıkmaya devam etmektedir. İdeal olarak, alloimmünizasyon ile komplike olan gebelikler, gerekli olabilecek invaziv tanı ve tedavi prosedürlerini gerçekleştirmek için uygun deneyime ve sertifikaya sahip bir maternal-fetal tıp uzmanı tarafından yönetilmelidir. Uygun gebelik takibi ve müdahalesi ile bu bozukluk, yavrularda minimum uzun vadeli sekellerle, hemen hemen tüm vakalarda başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

### **İlk Alloimmunize Gebeliğin Yönetimi**

RhD alloimmünizasyonu ile komplike olan bir hastanın ilk hamileliği, sonraki gebeliklerden farklı yönetilir, çünkü anti-D titreleri ilk etkilenen hamileliğin başlangıcında genellikle düşüktür; şiddetli fetal anemi, ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterde gelişmeyebilir. Daha sonraki etkilenen gebeliklerde, fetal anemi genellikle daha şiddetlidir ve daha erken gelişir.

Kırmızı hücre alloimmünizasyonu ile komplike olan ilk gebeliği yönetme yaklaşımı 2022 up to date'de (20) yer alan algoritmada (Grafik 1) özetlenmiştir. RhD-negatif bir fetüs, hedef antijeni taşımadığından, maternal anti-D antikorlarından kaynaklanan komplikasyonlar açısından risk altında değildir; bu nedenle maternal RhD alloimmünizasyonunun antenatal yönetimindeki ilk adımlardan biri fetal RhD tipini belirlemektir.

Fetüsün biyolojik babası RhD-negatif ise, fetüsün de RhD-negatif olması gerekir. Maternal alloimmünizasyon, RhD pozitif bir partnerle veya başka bir RhD pozitif kırmızı hücre kaynağından (örneğin, uyumsuz kan transfüzyonu, iğne paylaşımı) önceki bir hamileliğin bir sonucu olarak meydana gelmiştir. RhD-negatif bir fetüs hemolitik hastalık için risk altında değildir, bu nedenle RhD olmayan kırmızı hücre antikorlarını içeren maternal alloimmünizasyon meydana gelmedikçe daha fazla değerlendirme, izleme ve müdahale gereksizdir. Açıktır ki, babalık konusunda kesinlik zorunludur (21). Fetüsün biyolojik babası RhD pozitifse, babanın zigotluğunu belirlemek gerekir. RhD-pozitif homozigotların tüm çocukları RhD-pozitif olacaktır, bu nedenle fetal RhD tipi için daha fazla test yapılmasına gerek yoktur. Heterozigotların çocuklarının RhD-pozitif olma şansı yüzde 50'dir, bu nedenle bu durumlarda, maternal plazmada cell free DNA (cfDNA) testi yaparak babadan türetilen fetal RHD'yi (yani RhD proteinini kodlayan gen) test etmek gerekir. Fetüsün biyolojik babası test için uygun değilse veya babalık belirsizse, maternal plazma üzerinde cfDNA testi yaparak babadan türetilen fetal RHD'yi test etmek uygundur.



**Grafik 1.** Rh(D) ile alloimmunize ilk gebeliğin yönetimi

Rh: Rhesus; MCA-PSV: middle cerebral artery peak systolic velocity; MoMs: multiples of the median.

Fetal RHD genotipi, 10 haftalık gebelikten sonra bir anne plazması örneğinin test edilmesiyle belirlenir. Fetus RHD pozitif ise, maternal indirekt Coombs titreleri (yani indirekt antiglobulin testi) kritik bir titreye ulaşılan kadar seri olarak alınır. Fetus RHD negatifse ve annede ek kırmızı hücre antikorları yoksa, fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (HDFN) açısından risk altında değildir ve HDFN için daha fazla maternal veya fetal izleme gereksizdir. Fetus RHD-negatif ise ancak annede ek bir antikor (anti-C veya anti-E gibi) varsa ki bu nadir değildir, maternal indirekt Coombs titreleri kritik bir titreye ulaşıldığında orta serebral arter (MCA) tepe sistolik hız (PSV) Doppler testi ve seri maternal indirekt Coombs titreleri ile HDFN açısından izlenmelidir.

Fetal cfDNA, hamileliğin 38. gününden itibaren anne dolaşımında tespit edilebilir. Yeterli fetal cfDNA'nın olması için yaklaşık 10 haftalık gebelikten sonra yapılmalıdır. Geç birinci ve erken ikinci trimesterde anne dolaşımındaki toplam cfDNA'nın yüzde 10 ila 15'ini oluşturur, ilerleyen gebelikle artar ve doğumdan hemen sonra kaybolur. Fetal RHD durumu, bir reverse transkriptaz PCR kullanılarak maternal plazmadaki cfDNA dizilerinin değerlendirilmesiyle belirlenir. RHD tayini için cfDNA çalışmalarının bir meta-analizi, birinci ve ikinci trimesterlerde yüzde 99.3 (%95 CI 98.2-99.7) duyarlılık ve yüzde 98.4 (%95 CI 96.4-99.3) özgüllük bildirmiş; gerçek zamanlı kantitatif PCR duyarlılığı geleneksel PCR'den daha yüksek olarak tespit edilmiştir(22).

Kaybolan bir ikizden veya bir organ naklinden elde edilen hücresiz DNA, yanlış pozitif sonuçların potansiyel kaynaklarıdır (yani, potansiyel olarak etkilenen fetüsün RHD tipini yansıtmaz)(23, 24). Uygun izleme ve müdahaleler yapılmayabileceğinden, yanlış negatif sonuçlar daha ciddi olacaktır. Negatif sonuçların D varyantlarının varlığını değil, gerçek RHD negatifliğini yansıtmamasını sağlamak için birden fazla D bölgesi (örn. ekson 7 ve 10, intron 4) incelenmelidir. Yanlış negatifler ayrıca erken gebelikte (<8. gebelik haftası) düşük fetal cfDNA düzeyine veya duyarsız laboratuvar tekniklerinden dolayı olabilir (25).

cfDNA testi mevcut değilse, 15 haftalık gebelikten sonra amniyosentez ile elde edilen kültürlenmemiş amniyositlerde PCR ile fetal RHD durumu belirlenebilir(25). Bu invaziv bir prosedür olduğundan, kritik bir titreye ulaşıldığı veya aşıldığı ve babanın RHD için heterozigot olduğu, babanın zigositesinin bilinmediği, babanın RhD tipinin bilinmediği veya invaziv olmayan testlerin sonuçsuz olduğu gebelikler (Örn. bir RHD psödogenine veya düşük miktarda fetal DNA'ya bağlı olarak) için ayrılmıştır.

Ancak titreleri kritik seviyenin altında olan bir hasta başka bir endikasyon için fetal test için amniyotik sıvı elde edildiğinde ve fetüs RHD negatif olduğunda, maternal DNA ve amniyositlerden elde edilen DNA üzerinde SNP testi yapılarak maternal hücre kontaminasyonundan kaynaklanan yanlış negatif bir sonuç mutlaka dışlanmalıdır.

Alloimmünizasyonu kötüleştirebileceğinden mümkünse transplental amniyosentezden kaçınılmalıdır (aynı nedenle koryonik villus biyopsisinden kaçınılır (25).

HDFN riski taşıyan bir fetüsün olduğu ilk alloimmunize gebelikte, indirekt Coombs titresi (yani indirekt antiglobulin testi) stabil kaldığı sürece aylık olarak tekrarlanır; artan titreler, titre “kritik” düzeye ulaşana kadar her iki haftada bir tekrarlanmalıdır. Laboratuvarlar arasında titrelerde farklılıklar yaygın olduğundan, seri titreler aynı laboratuvar tarafından belirlenmelidir. Ayrıca, bir kalite kontrol önlemi olarak laboratuvar, yeni gönderilen bir numune üzerinde her titre işlemi gerçekleştirdiğinde önceki numuneden alınan titreyi tekrarlamayı düşünmelidir.

D antijenine birincil immün yanıt oluştuktan sonra anneden anti-D immün globulin uygulanması titrede bir artışı engellemez ve duyarlı hastalara anti-D immün globulin uygulanmamalıdır (26, 27).

Kritik titre tarihsel olarak belirli bir kurumda şiddetli anemi ve hidrops fetalis gelişimi riski ile ilişkili titre olarak tanımlanmıştır. Kritik titrenin altında, fetüs hafif ila orta derecede, ancak şiddetli olmayan anemi geliştirme riski altındadır. Bununla birlikte, gebelikte RhD alloimmünizasyon insidansının azalması nedeniyle, çoğu kurum kritik bir titre oluşturmak için yeterli sayıda alloimmunize hastadan yoksundur ve bu nedenle 16 ila 32’lik bir anti-D titre-sini kritik bir değer olarak kabul eder(28).

Kritik titreye ulaşılır veya aşılsa, RhD pozitif fetüsün ciddi derecede anemik olup olmadığını belirlemek için daha fazla değerlendirme gereklidir. Maternal titreler tarama testleridir, şiddetli anemi teşhisi değildir ve kritik bir titreye ulaşıldığında kesilmelidir. Anti-RhD’ye alloimmunize edilmiş 590 hastadan oluşan bir seride, yüzde 70’i ikinci gebeliklerinde (ilk alloimmunize gebelik)  $\geq 16$  kritik titre geliştirdi(29). Fetüsleri/yenidoğanları HDFN gelişen hastalarda kritik titre gelişimi için ortalama gebelik yaşı 26+3 gebelik haftasıydı.

Fetal RHD henüz cfDNA testi, amniyosit muayenesi veya belirli RHD homozigot babalık ile belirlenmediyse, potansiyel olarak gereksiz seri Doppler



ultrason izlemesini ve fetal kan örneklemesini önlemek için bu noktada fetal RHD değerlendirmesini öneririz.

Kritik titreye ulaşıldığında veya aşıldığında ve fetüs RHD pozitif olduğunda, ciddi anemik olması muhtemel fetüsleri belirlemek için MCA-PSV'nin Doppler velosimetrisi yapılır. Fetal MCA-PSV'nin Doppler değerlendirmesi, fetal hemoglobin seviyesinin MCA'daki kan akışını belirlediği ilkesine dayanır: Fetal hemoglobin seviyesi düştükçe MCA-PSV artar (30).

Dokuz gözlemsel çalışmayı (675 fetüs) içeren 2009 tarihli bir meta-analiz, MCA-PSV'nin Doppler sorgulamasının herhangi bir etiolojiden kaynaklanan ciddi fetal anemi için bir tarama aracı olarak iyi performans gösterdiğine dair güçlü kanıtlar sağlamıştır (30). Şiddetli anemi, fetal hemoglobinin gestasyonel yaşa göre medyanın (MoM'ler)  $<0.55$  katı olarak tanımlandığında, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 75.5 ve yüzde 90,8 idi. Bu derlemeye dahil edilen ufuk açıcı çalışmada, hem kordosentez ile elde edilen kandaki hemoglobin düzeyi hem de MCA-PSV, maternal eritrosit alloimmünizasyonu nedeniyle anemi riski taşıyan 111 fetüste ölçülmüş ve 265 normal fetüsteki değerlerle karşılaştırılmıştır(31) . Orta veya şiddetli aneminin öngörülmesi için artan MCA-PSV'nin (1,5 MoMs'nin üzerinde) duyarlılığı, hidrops varlığında veya yokluğunda yüzde 100 idi (%95 CI 86-100), yanlış pozitif oranı yüzde 12 . Transfüze edilmemiş fetüslerde orta ila şiddetli aneminin öngörülmesi için 2008'den 2018'e kadar yayınlanan 12 çalışmanın (696 fetüsün) müteakip bir meta-analizi, sırasıyla MCA-PSV  $\geq 1,5$  MoM'lerin yüzde 86 (%95 GA 75-93) ve yüzde 71 (%95 GA 49-87) duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu buldu. (32) . Bununla birlikte, artan sayıda transfüzyonla duyarlılık giderek düştü.

MCA-PSV, klinik olarak endike olduğunda, ilk etkilenen gebelikte 20. gebelik haftasından sonra yapılır, çünkü gebeliğin ilk yarısında şiddetli anemi olası değildir ve bu gebelik çağında fetal kan örnekleme ve transfüzyonu zordur. MCA-PSV'yi ölçmek için uygun teknik önemlidir ve çalışmalarla ortaya konmuştur(33, 34). İdeal olarak ölçüm, fetüs aktifken sonuçlar yanlış olduğundan, fetüs sessiz bir davranış halindeyken elde edilir(35, 36).

MCA-PSV gebelik boyunca arttığından , sonuçlar gebelik yaşına göre ayarlanmalıdır. perinatology.com'da bulunan gibi dönüştürme hesaplayıcıları, gebelik yaşını düzeltmek için gerçek MCA-PSV'yi cm/saniye cinsinden MoM'lere dönüştürmek için kullanılabilir.

Muayeneler arasındaki optimal aralık belirlenmemiştir. Uzmanlar, klinik deneyime ve bu ortamda fetal aneminin ilerlemesi hakkında bilinenlere dayalı-

arak bir ila iki haftalık aralıklarla önermektedir (31). 1.5'e yaklaşan MoM'lerle belirtilirse, frekans artar. Gebelik yaşı için bir MCA-PSV  $\leq 1.5$  MoMs, orta ila şiddetli aneminin olmaması ile tutarlıdır. MCA-PSV bu seviyede kalırsa, Society for Maternal-Fetal Medicine ve American College of Obstetricians and Gynecologist kılavuzları ile uyumlu olarak doğumu 37+0 ila 38+6 gebelik haftalarında planlamak uygundur(33, 37)

Gebelik yaşı için MCA-PSV  $>1.5$  MoMs olan gebeliklerde hemoglobini için kordosentez yoluyla fetal kan alınıp yüzde 30'dan az bir hematokrit de fetal transfüzyon için eşik olarak kullanılabilir (38). Hemoglobin bu eşğin üzerindeyse, değere bağlı olarak bir ila iki hafta içinde başka bir fetal kan örneği alınması uygun olur. Fetal hemoglobin düzeyi transfüzyondan önce kontrol edilmelidir çünkü yüksek bir MCA-PSV klinik olarak anlamlı fetal aneminin kesin kanıtı değildir; yanlış pozitifler meydana gelebilir (31, 39).

Orta derecede düşük hemoglobin düzeyinde transfüzyon, ciddi anemi (hemoglobin eksikliği gebelik yaşı için normal ortalamasının  $>7$  g/dL altında(40)) veya hidrops (tipik olarak hemoglobin 5 g/dl'den azdır) gelişene kadar beklemekten daha iyi fetal sonuç sağlar (31).

İntravasküler intrauterin transfüzyon genellikle 18 ila 35. gebelik haftaları arasındaki gebeliklerle sınırlıdır, çünkü 18 haftadan önce ilgili anatomik yapıların küçük boyutu teknik zorluklar doğurur ve 35 haftadan sonra intrauterin transfüzyonun doğumu takiben doğum sonrası transfüzyon tedavisine göre daha riskli olduğu düşünülür (41). Bu nedenle,  $\geq 35$  gebelik haftasında, fetal hemoglobini kontrol etmek için fetal kan örneği almadan gebelik yaşına göre MCA-PSV  $>1.5$  MoM olan bir fetüs doğurtmak mantıklıdır.

Alloimmünizasyon ile komplike olan, intrauterin transfüzyon yapılmayan ve MCA-PSV'nin  $\geq 35$ . gebelik haftasında gestasyonel yaşa göre  $>1.5$  MoMs'ye ulaştığı gebeliklerde, bu müdahaleleri başlatmak yerine doğum yaptırmak mantıklıdır. İntrauterin transfüzyon uygulanan alloimmünizasyon ile komplike gebeliklerde, son transfüzyondan yaklaşık üç hafta sonra, tipik olarak 37+0 veya 38+0 gebelik haftasında doğum başlatılır.

Alloimmunize ilk gebeliklerinde 106 hastadan oluşan retrospektif bir seride, 60 hastada (yüzde 57) kritik bir anti-RhD titresi  $>16$  gelişmemiştir (29). Kritik titre geliştirenler arasında, fetüslerin/yenidoğanların yüzde 54'ü fetüs ve yenidoğanda hemolitik hastalık geliştirdi: yüzde 26'sı şiddetli hastalık (hidrops fetalis, fetal ölüm veya intrauterin transfüzyon ihtiyacı), yüzde 4'ü orta hastalık

(yenidoğan exchange transfüzyon) ve yüzde 24 hafif hastalık (neonatal fototerapi/basit kan transfüzyonu) gerektirmiştir.

İlk alloimmunize gebelikten sonraki gebelikler, her doğumda fetal eritrositlerin maternal dolaşıma girmesi nedeniyle, anamnestic maternal antikor yanıtına neden olan, giderek artan ciddi fetal hemolitik hastalık ile ortaya çıkar. Önceki gebeliği intrauterin fetal transfüzyon, fetal hidrops, şiddetli fetal anemi nedeniyle erken doğum veya yenidoğan exchange transfüzyonu ihtiyacı nedeniyle komplike olmuş bir hasta, RhD pozitif fetüsü olan sonraki gebeliklerde ciddi fetal anemi gelişimini bekleyebilir. Şiddetli anemi tipik olarak önceki gebelikten daha erken gebelikte ortaya çıkar. Fetal RHD tipi erken gebelikte hücresiz DNA kullanarak belirlenmeli ve 16 ila 18. gebelik haftalarında RHD pozitif fetüslerin orta serebral arter (MCA) tepe sistolik hız (PSV) izlemesine başlanmalıdır. MCA-PSV'ye dayalı yönetim, MCA-PSV'nin ölçümü genellikle haftalık olarak yapılması dışında, ilk alloimmunize gebelikler için grafik-1'deki algoritmaya benzerdir (33).

#### **24. Gebelik Haftasından Önce Şiddetli Fetal Anemisi Olan Gebeliklerin Yönetimi**

Daha önce çok erken ve şiddetli alloimmünizasyon öyküsü olan nadir hasta için, 16. gebelik haftasında haftalık MCA-PSV tayınları ile agresif izleme endikedir. Plazma değişimi ile veya olmadan intravenöz immünoglobulin G'nin (IVIG) uygulanması, intrauterin transfüzyonun teknik olarak mümkün olduğu ve fetal ölümle ilişkili olma ihtimalinin daha düşük olduğu bir gebelik yaşına ulaşmak için yeterince uzun süre fetal hematokriti yaşamı tehdit eden seviyelerin üzerinde tutabilir. Çok merkezli retrospektif bir derlemede, 13. gebelik haftasından önce haftalık IVIG infüzyonunun başlatılması, önceki gebeliğe kıyasla şiddetli anemi gelişiminde 25 gün gecikme ile ilişkilendirilmiştir (42). Vaka raporları ve küçük vaka serilerinde çeşitli terapötik rejimler tanımlanmıştır (42, 43). İntraperitoneal transfüzyon erken gebeliklerde, hatta 20 haftadan önce bile teknik olarak uygulanabilir ve intravasküler transfüzyondan daha düşük prosedüre bağlı komplikasyon riskine sahiptir.

#### **ÖNLEME**

D alloimmünizasyonunun tamamı olmasa da çoğu, RhD pozitif kırmızı kan hücrelerine (RBC'ler) maruz kalan veya maruz kalma riski yüksek olan kadınlara anti-D immün globulin verilmesiyle önlenir.

Alloimmünizasyon meydana geldiğinde, anti-D immün globulin, fetüsün ve yenidoğanın (HDFN) hemolitik hastalığının önlenmesi veya şiddetinin azaltılmasında etkili değildir. Bu ortamda etkilenmiş bir fetüsün önlenmesi için üç seçenek şunlardır:

1. RhD-negatif bir donörden sperm ile tohumlama yoluyla gebelik
2. RHD negatif embriyoların seçimi için in vitro fertilizasyon ve preimplantasyon genetik testi (eğer baba RHD için heterozigot ise)
3. Gebelik taşıyıcısı kullanımı

Etkilenen ilk hamilelikten sonraki her bir hamilelik, daha şiddetli HDFN'yi ve daha erken bir gebelik yaşında tezahür ettirebilir. HDFN, RhD-pozitif bir fetüs anlayışından kaçınılarak önlenir. Bununla birlikte, ilgili maliyetler ve karmaşıklıklar nedeniyle ve çoğu durumda HDFN başarıyla tedavi edilebildiğinden önleme nadiren denir.

## **SONUÇ**

Sensitize olmuş gebelerin tedavileri başarı ile yürütülmesine rağmen en önemli strateji hastalığın önlenmesi olmalıdır. Maternal-Fetal Medicine and Genetics Committees of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) tarafından tüm literatür taranarak Rh alloimmünizasyonunu engellemek için geliştirilen strateji özetlenmiştir (44).

Anti-D Ig 300 µg IM veya IV, Rh pozitif bir bebek doğuran postpartum sensitize olmamış Rh negatif bir kadına doğumdan sonraki 72 saat içinde verilmelidir. 15 ml fetal kırmızı kan hücrelerinden (yaklaşık 30 ml fetal kan) fazla fetomaternal kanama (FMH) için ek anti-D Ig gerekebilir.

Anti-D, doğumdan sonraki 72 saat içinde veya potansiyel olarak hassaslaştırıcı bir olay içinde verilmezse, doğumdan veya diğer potansiyel olarak hassaslaştırıcı olaydan sonraki 28 güne kadar, durum fark edilir edilmez anti-D verilmelidir.

Risk altındaki Rh annelerinde bu tür testlerin maliyet-faydası belirlenmediği için, doğum sonrası FMH için rutin testlerin dahil edilmesi veya hariç tutulmasına ilişkin zayıf kanıtlar vardır.

Anti-D Ig 300 µg, tüm Rh negatif duyarlılığı olmayan kadınlara, fetüsün kan grubunun bilinmediği veya Rh pozitif olduğu bilinen 28. gebelik haftasında rutin olarak verilmelidir.

Tüm hamile kadınlar (D-negatif veya D-pozitif) , ilk doğum öncesi ziyarette tiplendirilmeli ve tekrar 28 haftada indirek antiglobulin testi ile alloantikörler için taranmalıdır.

Babalık kesin olduğunda, gereksiz kan ürünü uygulamasını ortadan kaldırmak için tüm Rh negatif hamile kadınlara bebeğin babasının Rh testi önerilebilir.

Zayıf D” (Du-pozitif olarak da bilinir) olan bir kadın anti-D almamalıdır.

Gebeliğin ilk 12 haftasında düşük, düşük tehdidi veya istemli kürtajdan sonra, non- sensitize D-negatif kadınlara minimum 120 µg anti-D verilmelidir. 12 haftalık gebelikten sonra 300 µg verilmelidir.

Kürtajda, gebelikte kan grubu ve antikor taraması sonuçları mevcut değilse, kan grubu ve antikor taraması yapılmalıdır, bu durumda antikor taramasının tekrarlanmasına gerek yoktur.

Dış gebelik sonrası non-sensetize D-negatif kadınlara anti-D verilmelidir. 12. gebelik haftasından önce minimum 120 µg ve 12. gebelik haftasından sonra 300 µg verilmelidir.

Molar gebelik sonrası non-sensetize D-negatif kadınlara parsiyel mol olasılığı nedeniyle anti-D verilmelidir. Komplet mol tanısı kesin ise Anti-D verilmeyebilir.

Amniyosentezde, non-sensetize D-negatif kadınlara anti-D 300 µg verilmelidir.

Anti-D, koryonik villus örnekleme sonrası non-sensetif D-negatif kadınlara ilk 12 haftalık gebelikte minimum 120 µg dozda ve 12 haftalık gebelikten sonra 300 µg dozda verilmelidir.

Kordosentez sonrası non-sensetif D-negatif kadınlara anti-D 300 µg verilmelidir.

FMH nin 30 ml den fazla olabileceği plesantal travma ve fetamaternal arayüzün zarar gördüğü plesantal ablasyon, abdomen künt batın travmaları ve kanamalı plesanta previa olgularında kantitative ölçümler düşünülmelidir. FMH, verilen dozun (6 µmL veya 15 µmL fetal eritrosit) kapsadığı miktarı aşılırsa, her ilave 0,5 µmL fetal kırmızı kan hücresi için 10 µg ek anti-D verilmelidir. Özellikle karında künt travma olduğunda aşırı FMH riski vardır.

## **KAYNAKLAR**

1. 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. *Pediatric research*. 2013;74(1):86-100.
2. Moise Jr KJ, Uhl L. RhD alloimmunization in pregnancy: Overview. 2021.
3. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2011;96(2):F84-F5.
4. Wagner FF, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel WA. Molecular Basis of Weak D Phenotypes: Presented at the 25th Congress of the International Society of Blood Transfusion held in Oslo on June 29, 1998 and published in abstract form in *Vox Sang* 74: 55, 1998 (suppl). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;93(1):385-93.
5. Bergström H, Nilsson L-Å, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1967;99(1):130-3.
6. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion*. 2006;46(9):1652-6.
7. Bowman J, Harman C, Manning F, Menticoglou S, Pollock J. Intravenous drug abuse causes Rh immunization. *Vox sanguinis*. 1991;61(2):96-8.
8. Lappen JR, Stark S, Gibson KS, Prasad M, Bailit JL. Intravenous drug use is associated with alloimmunization in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(3):344. e1-. e6.
9. Markham KB, Scrape SR, Prasad M, Rossi KQ, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to intravenous drug use. *American Journal of Perinatology Reports*. 2016;6(01):e129-e32.
10. 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;46(2):169-73.
11. Medearis AL, Hensleigh PA, Parks DR, Herzenberg LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;148(3):290-5.
12. Bowman J, Pollock J, Penston L. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox sanguinis*. 1986;51(2):117-21.
13. Stroustrup A, Plafkin C, Savitz DA. Impact of physician awareness on diagnosis of fetomaternal hemorrhage. *Neonatology*. 2014;105(4):250-5.
14. Kudva GC, Branson KD, Grossman BJ. Rh (D) alloimmunization without apparent exposure to Rh (D) antigen. *American journal of hematology*. 2006;81(3):218-.
15. Kumpel BM. On the mechanism of tolerance to the Rh D antigen mediated by passive anti-D (Rh D prophylaxis). *Immunology letters*. 2002;82(1-2):67-73.
16. Boctor FN, Ali NM, Mohandas K, Uehlinger J. Absence of D-alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion*. 2003;43(2):173-6.
17. Hadley AG. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transplant immunology*. 2002;10(2-3):191-8.
18. Nicolaides K, Thilaganathan B, Rodeck C, Mibashan R. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(5):1063-5.
19. Geaghan SM, editor. *Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization*. *Seminars in perinatology*; 2011: Elsevier.
20. RhD alloimmunization in pregnancy: Management [Internet]. Apr 26, 2022. [cited July 24, 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rhd-alloimmunization>

- on-in-pregnancy-management?search=pregnancy%20and%20rh&source=search\_result&selectedTitle=2~150&usage\_type=default&display\_rank=2.
21. Anderson K. How well does paternity confidence match actual paternity? Evidence from worldwide nonpaternity rates. *Current anthropology*. 2006;47(3):513-20.
  22. Mackie F, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby M. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(1):32-46.
  23. Schütz E, Fischer A, Beck J, Harden M, Koch M, Wuensch T, et al. Graft-derived cell-free DNA, a noninvasive early rejection and graft damage marker in liver transplantation: a prospective, observational, multicenter cohort study. *PLoS medicine*. 2017;14(4):e1002286.
  24. Thurik F, Ait Soussan A, Bossers B, Woortmeijer H, Veldhuisen B, Page-Christiaens G, et al. Analysis of false-positive results of fetal RHD typing in a national screening program reveals vanishing twins as potential cause for discrepancy. *Prenatal diagnosis*. 2015;35(8):754-60.
  25. Bianchi DW, Avent ND, Costa J-M, van der Schoot CE. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal Rhesus D: ready for Prime (r) Time. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(4):841-4.
  26. De Silva M, Contreras M, Mollison P. Failure of passively administered anti-Rh to prevent secondary Rh responses. *Vox sanguinis*. 1985;48(3):178-80.
  27. Bowman J, Pollock JM. Reversal of Rh alloimmunization: fact or fancy? *Vox sanguinis*. 1984;47(3):209-15.
  28. Nicolaides K, Rodeck C. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ: British Medical Journal*. 1992;304(6835):1155.
  29. Markham KB, Moise KJ. 531: Anti-Rh (D) Alloimmunization: Outcomes at a single institution. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;218(1):S318.
  30. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise Jr KJ, Kush ML, Weiner CP, Harman CR, et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(5):526. e1-. e4.
  31. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise Jr KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(1):9-14.
  32. Martinez-Portilla R, Lopez-Felix J, Hawkins-Villareal A, Villafan-Bernal J, Paz y Miño F, Figueras F, et al. Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019;54(6):722-31.
  33. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline# 8: the fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(6):697-710.
  34. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *Journal of ultrasound in medicine*. 2005;24(4):425-30.
  35. Sallout BI, Fung KFK, Wen SW, Medd LM, Walker MC. The effect of fetal behavioral states on middle cerebral artery peak systolic velocity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1283-7.
  36. Shono M, Shono H, Ito Y, Muro M, Uchiyama A, Sugimori H. The effect of behavioral states on fetal heart rate and middle cerebral artery flow-velocity waveforms in normal full-term fetuses. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1997;58(3):275-80.
  37. Obstetricians ACo, Gynecologists, Practice CoO, Medicine SfM-F. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(1):e35-e9.



38. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112(1):164-76.
39. Zimmermann R, Durig P, Carpenter Jr RJ, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(7):746-52.
40. Nicolaides K, Clewell W, Mibashan R, Soothill P, Rodeck C, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *The Lancet*. 1988;331(8594):1073-5.
41. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2000;92(1):91-6.
42. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(3):291. e1-. e9.
43. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(1):71-82.
44. Fung KFK, Eason E. No. 133-prevention of Rh alloimmunization. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018;40(1):e1-e10.