

## BÖLÜM 16

### NON İMMÜN HİDROPS FETALİS GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Mehmet Can NACAR<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Her kırmızı kan hücresinin (RBC) yüzeyi, zar proteinlerine veya lipitlere entegre olarak bağlı antijenlerle (şekerler ve proteinler) kaplıdır. Bu antijenlerin kan bileşeni transfüzyonu ve doku/organ transplantasyonu için klinik önemi, bu yüzey moleküllerinin, potansiyel olarak bir transfüzyon reaksiyonuna veya organ/doku reddine neden olan bir bağışıklık tepkisini teşvik etme yeteneğinde yatmaktadır. Ek olarak, bazı RBC yüzey antijenleri, klinik önemi olan hücre fonksiyonlara sahiptir (1).

Fetüs veya yenidoğanın derialtı ve seröz kavitelerinde interstisyel sıvı birikimiyle karakterize durum hidrops fetalis olarak tanımlanmaktadır (2).

Hidrops fetalis immün ve non immün şeklinde sınıflandırılabilir. İmmün hidrops fetalis Rh izoimmünizasyonu ve ABO uyumsuzluğu, anti-c, C, e, E, Duffy antikorları ve Kell alloimmünizasyonun neden olduğu vakalar oluşturur (2). Kırmızı kan hücresi uyumsuzluğu nedeniyle ortaya çıkan fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı, anne ve fetüs arasında önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Hızlı tanıma ve tedavi bu durumun ölümcül sonuçlarından kaçınmak için hayati önem taşımaktadır (3).

Tüm vakaların yaklaşık %80-90'ını non-immün hidrops fetalis oluşturur. Altta yatan bir hastalık, genetik bozukluk veya doğumsal bir defekt fetal vücudun sıvıyı yönetme kabiliyetini etkilediğinde ortaya çıkar. Hidrops fetalis tedavi edilmezse, fetüsün veya yenidoğanın perikardiyal yapılarını ve diğer organlarını etkileyerek mortal durumlara sebebiyet verebilir (3).

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., mcannacar@gmail.com

### Prevalans:

Non immün hidrops fetalis görülme sıklığı 1/1500-1/4000 oranında değişmektedir.

Anti-D immünglobülin kullanımının başlanması ile ilacın kullanılmaya başladığı yıldan (1968) sonra RhD alloimmünizasyonu ve ilişkili vakaları azalttığı görülmüştür (4).

2010-2018 yılları arasında yapılan bir çalışmada 147 hidrops fetalis vakasından 10'u çıkarıldı. Kalan 137 vakadan 7'si immün hidrops fetalis, kalan 130 vakada nonimmün hidrops fetalis vaka şeklinde saptanmıştır. Non immün hidrops fetalis vakalarının gebe kaldığı yaşlara göre, pariteye göre ve akraba evliliği dağılımı aşağıdaki tablo 1'deki gibidir (5).

| Tablo 1. Nonimmün Hidrops Fetalis: Sonucu Öngören Faktörler. |               |                      |
|--------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|
| Doğum öncesi özellikler                                      | Toplam sayısı | Toplamın yüzdesi (%) |
| Yaşam yılları;                                               |               |                      |
| 18-22                                                        | 29            | 22,3                 |
| 23-26                                                        | 56            | 43,0                 |
| 27-30                                                        | 25            | 19,2                 |
| 31-34                                                        | 15            | 11,5                 |
| >34                                                          | 5             | 3,8                  |
| Parite;                                                      |               |                      |
| 0                                                            | 61            | 46,9                 |
| 1                                                            | 42            | 32,4                 |
| 2                                                            | 19            | 14,5                 |
| 3                                                            | 8             | 6,2                  |
| Akrabalık mevcut                                             | 7             | 5,4                  |
| Kürtaj;                                                      |               |                      |
| 1                                                            | 17            | 13,1                 |
| 2                                                            | 5             | 3,8                  |
| Gebelik türü                                                 |               |                      |
| Tekler                                                       | 125           | 96,2                 |
| İkizler                                                      | 5             | 3,8                  |

\*Kumar M, Jha V, Singh A. Nonimmune Hydrops Fetalis: Factors Which Predict Outcome, 2018 (5).

### Patogenezi

Non immün hidrops fetalise neden olan sebepler vasküler ve interstisyel boşluklar arasındaki net sıvı hareketlerinin düzensizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu düzensizliğe sebep olan nedenler;

- Tam veya parsiyel lenfatik fonksiyon bozuklukları
- Artan kılcal geçirgenlik
- Artan santral venöz basınç
- Azalmış serum ozmotik basınç (5)

Fetal sıvı dengesi; normal bir fetüste gebelik boyunca 4 litre kadardır. Bu sıvının %80 kadarı anneden plesanta ile geçerken kalan %20 lik kısım fetal katabolizmadan sağlanır. Bu sıvı fetal dolaşımdan vücut doku ve boşluklarına gider. Fetal lenfatik sistem vücut boşluklarındaki sıvıyı intravasküler alana geri getirir. Lenfatik sistemde herhangi bir sorun olmadıkça veya lenfatik sistem kapasitesini aşacak sıvı olmadığı sürece ödem oluşmaz. Ancak erişkin ile karşılaştırıldığında fetüsteki lenfatik sistem ve mikrodolaşım daha az gelişmiş olduğundan dolayı bu durum fetusu intertisyel sıvı birikimine eğilimli hale getirir (6.).

## **ETYOLOJİ**

### **Non immün**

1. Hematolojik nedenler; alloimmünizasyon(Rh, anti-Kell, anti-c, anti-E), AB0 uyumsuzluğu, G6PD eksikliği, fetal-maternal transfüzyon, fetal-fetal transfüzyon, homozigot alfa talasemi, intrauterin aplastik anemi.
2. Kardiyovasküler nedenler; yapısal malformasyonlar (mitral stenoz, aort stenozu vb) fetal taşiaritmiler (atriyal flutter, atriyal fibrilasyon), kardiyomiyopati, miyokardit, miyokard infarktüsü.
3. Enfeksiyöz nedenler; parvovirüs B19, sitomegalovirüs, toksoplazma.
4. Böbrek hastalıkları; konjenital nefroz, renal hipoplazi.
5. Pulmoner ve intratorasik nedenler; pulmoner lenfanjektazi, kistik adenomatoid malformasyon, diyafragma hernisi.
6. Gastrintestinal nedenler; ince barsak volvulusu.
7. Plesantal veya kordona ait nedenler; karyoanjyoma, kord basısı, koryonik ven trombozu, umbilikal ven trombozu.
8. Kromozomal nedenler; turner sendromu, trizomi 13-18.
9. Genetik nedenler; noonan sendromu, mukopolisakkaridoz tip 7, nöraminidaz eksikliği,
10. Primer lenfatik obstrüksiyon; kistik higroma, konjenital şilotoraks, pulmoner lenfanjektazi.
11. Maternal nedenler; diyabet, SLE, indometazin kullanımı.

12. İdiyopatik

13. Monogenetik sendromlar; non immünhidrops fetalisin %5-10 kadar kısmını oluştururlar. Monogenetik sendromlar ultrason, fizik muayene, otopsilerde tespit edilen genetik bozukluklarla ya da fenotopik veya klinik özelliklerle belirlenir.

14. Pirüvat kinaz eksikliği

15. Metabolik hastalıklar;

- Yenidoğan hemokromatozisi
- Mitokondriyal solunum zinciri bozuklukları
- Konjenital glikozilasyon bozuklukları
- Gaucher hastalığı, MPS tip IV ve VII, GM1 gangliosidoz, Niemann-Pick hastalığı tip C, Farber hastalığı, infantil serbest sialik asit depolama hastalığı, sialidoz, galaktosialidoz, mukopolidosis tip II
- Glikojen dallanma enzim eksikliği (glikojen depo hastalığı IV, Andersen hastalığı)
- Kırmızı kan hücresi (RBC) enzim anormallikleri (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, piruvat kinaz eksikliği ve glukoz fosfat izomeraz eksikliği) (7-9).

Sendromlar aşağıdaki tablo 2’de listelenmiştir.

**Tablo 2. Nonimmün Hidrops Fetalis-Prenatal Tanı, Genetik Araştırma, Sonuçlar ve Literatür Taraması.**

| Referans                   | Sendrom/Fenotopik (vaka sayısı)            | Gen/Etyoloji (Yöntemler)                                             |
|----------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Laterre ve diğerleri, 2018 | Noonan sendromu (2)                        | PTPN11                                                               |
| Laterre ve diğerleri, 2018 | Miller-Dieker sendromu (1)                 | del17p13.3 (bu nedenle kromozomal sapma olarak sınıflandırılmalıdır) |
| Laterre ve diğerleri, 2018 | Neu-Laxova sendromu (1)                    | PSAT1                                                                |
| Sparks ve diğerleri, 2018  | Noonan sendromu (2)                        | PTPN11 (hedef sıralama)                                              |
| Sparks ve diğerleri, 2018  | Genelleştirilmiş lenfatik displazi (2)     | PIEZO1 (önceki gebelikten DNA’da ekzom dizileme ve hedef testi)      |
| Hartge ve diğerleri, 2015  | Mukopolisakkaridoz (3, tipi belirtilmemiş) | Genetik veri yok                                                     |

\*Kosinski P., Krajewski P., Wielgos M. et al. Nonimmün Hidrops Fetalis-Prenatal Tanı, Genetik Araştırma, Sonuçlar ve Literatür Taraması, 2020 (12).

## **KLİNİK**

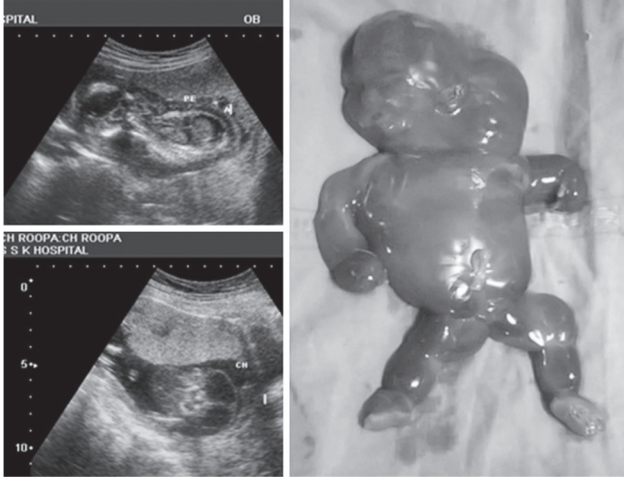
- Esas olarak plevral efüzyon, asit, perikardiyal efüzyon ve cilt ödemi bulgularından en az ikisinin olmasıyla konur. Sıvı toplanma bölgesi arttıkça yenidoğan prognozu kötüleşir.
- Plevral efüzyonlar tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Hafif plevral efüzyonlar solunum sıkıntısına sebep olabilirken, ciddi plevral efüzyonlar akciğer hipoplazisi ve dolaşım bozukluklarına neden olabilir.
- Asit gebeliğin 20. haftasında görülebilir ve erken hidrops fetalis belirtisi olabilir. İzole hidrops fetalis varlığında başka hastalıklarla hidrops fetalisin ayırıcı tanısını yapmamız gerekir. Asit şiddeti arttıkça, barsak sıkışması ve pulmoner hipoplaziye neden olabilir.
- Cilt ödemi saçlı derideki cilt kalınlığının 5 mm'den büyük olmasıyla konulur.
- Diğer klinik bulgular; anemi, plasentamegali, polihidroamnios ve hepatosplenomegalidir.
- Hidrops fetalisli fetusu olan annede klinik olarak fetal hareketlerde azalma veya rahim boyutları gebelik haftasına göre büyük olabilir (10).

## **TEŞHİS**

Daha eskilerde tanı ölü doğan bebeklerin ödemli olması ile konulurdu. Günümüzde sonografinin gelişimi ile hidrops fetalisin tanısı anne karnında konulabilecek duruma gelmiştir. Resim 1'de görüldüğü üzere sonografide ödem her zaman olmakla birlikte plasentamegali ve hidroamnioz da eşlik eder (11).

Hidrops fetalisin prenatal tanısı aşağıdaki fetal ultrason bulgularından en az ikisinin gösterilmesine dayanır;

- Asit
- Plevral efüzyon
- Perikardiyal efüzyon
- Genel cilt ödemi (cilt kalınlığı >5 mm )



**Resim 1.** Kistik higroma ve hidropslu bebeğin ultrason ve fotoğrafı. Bebek karyotipi; 45 XO

\*Kumar, M., Jha, V. ve Singh, A. (2018). İmmün Olmayan Hidrops Fetalis: Sonucu Öngören Faktörler. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.

### Tanı sonrası Değerlendirme

Ultrasonda tanı konulduğunda etiyolojileri doğrulayabilmek ve dışlayabilmek için tanı anında hidrops etiyolojisi araştırılmalıdır.

Etiyolojide vakaların %60-85'inde prenatal veya postnatal sebepler saptanabilir. Diğer vakalar idiopatik olarak değerlendirilir.

- Fetal inceleme ve ekokardiyografi; plasentanın, göbek kordonunun, amniyotik sıvının kapsamlı bir değerlendirilmesini yapılır. Fetal ekokardiyografi ile daha önceden fark edilmemiş kardiyak anormalliklerin hidrops fetalise sebep olup olmadığı araştırılır.
- **MCA-PSV**; fetal aneminin taranması için fetal MCA-PSV'nin doppler ultrasonografisi yapılır. MCA-PSV>1,5 MoM olması orta ve şiddetli anemiye öngörmek için kullandığımız noninvaziv bir işlemdir.
- **Soy**; Alfa talasemi, metabolik bozukluklar ve genetik sendromlar gibi hidropsa sebep olabilecek kalıtsal sebepleri araştırmak için hastanın özgeçmişini ve soygeçmişine bakılmalıdır. Akraba evliliğini sorguluyoruz, çünkü; fetal hidrops vakalarında: akraba evliliği arasında otozomal resesif genetik geçiş olasılığı yükseliyor.
- **Enfeksiyon**; parvovirüs gibi hidropsa neden olabilen enfeksiyöz etkenler olduğundan, enfeksiyonlu bireylerle temas araştırılmalıdır.

- Parvovirus B19 ile ilişkili iyi bilinen beş sendrom şunlardır:
  - Çocuklarda beşinci hastalık/eritema infeksiyozum
  - Artropati
  - Kronik hemolitik bozukluğu olanlarda geçici aplastik kriz
  - İmmün olmayan hidrops fetalise, intrauterin fetal ölüme, düşük veya kardiyomiyopatiye yol açan fetal enfeksiyon
  - Bağışıklığı baskılanmış kişilerde saf kırmızı kan hücresi aplazisi
  - Gebelikte parvovirüs enfeksiyonuna maruz kalmak; intrauterin gelişme geriliği ve hidrops fetalis gibi komplikasyonlara neden olabilir.
- **Laboratuvar incelemesi;** kırmızı kan hücresi indeksleri ile tam kan sayımı, kan grubu ve antikor taraması, seroloji, amniyosentez, amniyotik sıvı alfa-fetoproteinine bakılır.
  - Tam kan sayımı; hemoglobin analizi talesemi ile ilişkili anormal hemoglobinleri (HbH, Hb Bartz) saptamak için yapılabilir.
  - Kan grubu ve antikor taraması; kırmızı kan hücrelerinin antijenlerine karşı oluşmuş antikorları taramak için kullanılır. İmmün fetal anemiyi gösterir.
  - Seroloji; parvovirüs B19 sitomegalovirüs ve toksoplazmozis gibi hidropsa neden olan enfeksiyöz etkenlerin maternal IgM ve IgG serolojilerini saptamak için yapılabilir.
  - Amniyotik Alfa-Fetoprotein; Fin tipi konjenital nefrotik sendromdan şüpheleniyorsa yapılabilir.
- **Parasentez;** diğer tanısal değerlendirme yollarıyla ortaya çıkarılamayan sebeplerin araştırılması için fetal asit örneği aspire edilir, fetal asit sıvısında; hücre sayısı ve sitolojisi, toplam protein, beta-2 mikroglobülin, toplam IgM analizi yapılır (12).

## **AYIRICI TANILAR**

- Yenidoğan hemokromatozisi
- Yenidoğan sarılığı veya hiperbillirubinemisi
- G6PD eksikliği
- Talesemi
- Konjestif kalp yetmezliği
- İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS)
- Hepatit B
- Hiperkalsemi

- Hipernatremi
- Trombositopeni
- Maternal diyabet
- Fetal abdominal kistler
- Obstrükte bağırsak
- Obstrükte üriner sistem

## **KOMPLİKASYONLAR**

Hidrops fetalis ile doğan bebeklerin ilerdeki yaşamlarında; apendiks rüptürü, kistik higroma, bağırsak tıkanıklığı ve nörogelişimsel gerilikler görülebilir. Anne karnındaki hidrops fetalisi fetüs; spontan düşüklere, rahim içi fetal ölümlere, erken doğuma neden olabilir. Doğum sonrasında erken yenidoğan ölümlerine sebep olabilir.

## **TEDAVİ**

Hidrops fetalisi yenidoğanda sağ kalımı artırmak için hastayı iyi değerlendirme, yakın izlem ve resusitasyon teknikleri yapılmalıdır. Kromozom anomalikleri ve kalp bozukluklarına müdahale edilemediğinden dolayı prognoz kötü ve sağ kalım düşüktür.

Ultrasonda fetal ödem, polihidroamnioz veya mediastinal kayma saptanan hastalarda akciğer gelişimini görmek için, torakosentez ve peritoneal-amniyotik şant gibi intrauterin müdahaleler yapılabilir. Aritmi saptanan hastalarda antiaritmik ilaçlar kullanılabilir. Şiddetli anemi olan hastalarda intrauterin transfüzyon yapılabilir. Parvovirüs B19'lu hastalarda intrauterin transfüzyon hidropsu düzeltebilir, sağlıklı doğumlara neden olabilir.

Doğum sonrasında resusitasyon önemlidir. Hidrops fetalisi bebeklerde solunum depresyonu olabilir, bu nedenle endotrakeal entübasyon yapılması gerekebilir. Yenidoğanda asit varsa parasentez; plevral efüzyon varsa torasentez, perikardiyal efüzyon varsa kardiyosentez yapılması gerekebilir (12).

## **PROGNOZ**

Prognoz temel olarak hidrops fetalisin sebebine, fetal ödem miktarına, gebelik yaşına, doğum zamanına bağlıdır. Torasik nedenlerin ve bronkopulmoner malformasyonların sebep olduğu hidrops fetalisi iyi prognozlu iken; genetik



anormalliklerin ve metabolik bozulukların sebep olduğu hidrops fetalis kötü prognozudur (13).

Hidrops fetaliste sağ kalım; altta yatan hastalıkla, hidrops için verilen tedavilerle ve gebelik yaşıyla ilişkilidir. Hidrops tedavi edildiğinde ve miadında doğum gerçekleştiğinde sağ kalım oranı daha yüksektir.

Tedaviye rağmen hayatta kalan bebeklerde, gelişimsel kusurlarla hayatta kalma yüzde 10 civarındadır.

Daha önceden Rh uyuşmazlığı veya kromozom anomalili doğumu olan annelerin sonraki gebeliklerinde nüks oranı yüksektir (14).

## KAYNAKLAR

1. Uhl L. Red blood cell antigens and antibodies 2022. ( 01.09.2022 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-antigens-and-antibodies> adresinden ulaşılmıştır).
2. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops Fetalis. [Updated 2022 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
3. Hall, V., Avulakunta, I. D. (2021). Hemolytic Diseases Of The Newborn. In StatPearls [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557423/>
4. Steurer MA., Peyvandi S, Baer RJ et al. Epidemiology of live born infants with nonimmune hydrops fetalis—insights from a population-based dataset. *The Journal of pediatrics*. 2017;187:182-188.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.025.
5. Kumar M., Jha, V., Singh A. Nonimmune Hydrops Fetalis: Factors Which Predict Outcome. *J Obstet Gynecol India* 2018; **68**, 197–203. <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1011-6>
6. Machin GA. Differential diagnosis of hydrops fetalis. *Am J Med Genet*. 1981;9(4):341-50. doi: 10.1002/ajmg.1320090410. PMID: 6794370.
7. An, X., Wang, J., Zhuang, X. Hidrops fetalisli yenidoğanların klinik özellikleri. *Amerikan perinatoloji dergisi*. 2015;32 (13), 1231-1239.
8. Okutan V, Dünderöz R, Sarıcı Ü. Hidrops fetalis, *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 1999;8(2):88-97.
9. De Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox sanguinis*. 2015;109(2), 99-113.
10. Nassr, AA, Ness A, Hosseinzadeh P, et al. Outcome and treatment of antenatally diagnosed nonimmune hydrops fetalis. *Fetal diagnosis and therapy*. 2018;43(2), 123-128.
11. Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, et al. The many faces of hydrops. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(1), 50-54.
12. Kosinski P, Krajewski P, Wielgos M, et al. Nonimmün Hidrops Fetalis-Prenatal Tanı, Genetik Araştırma, Sonuçlar ve Literatür Taraması. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9 (6), 1789. <https://doi.org/10.3390/jcm9061789>
13. Lockwood CJ. Nonimmune hydrops fetalis 2022. (30.08.2022 tarihinde [https://www.uptodate.com/contents/nonimmune-hydrops-fetalis?search=Lockwood,%20C.%20J.,%20Nonimmune%20hydrops%20fetalis.%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~88&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/nonimmune-hydrops-fetalis?search=Lockwood,%20C.%20J.,%20Nonimmune%20hydrops%20fetalis.%20&source=search_result&selectedTitle=1~88&usage_type=default&display_rank=1) adresinden ulaşılmıştır).
14. Jauniaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. *Prenatal Diagnosis*. 1997;17(13):1261-1268. doi:10.1002/(sici)1097-0223(199712)17:13<1261::a-id-pd292>3.0.co;2-c.