



Eritrosit Alloimmünizasyonunda Az Bilinenler ve Yenilikler

Dr. İbrahim Kalelioğlu

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı

İzoimmünizasyon

- Ensık kadınlarda ve ensık gebelikle ilişkili
- İlk trimesterde gebelerin %1 inde antikor pozitifliği
 - %60 ında hemoliz riski yok
 - Hemoliz riskliler %40
 - Anti-D %8
 - Non Anti-D %32 (ensık anti-K ve anti-c sonra anti-E)
- İzoimmünizasyon ensık
 - Anti-D(Rh)
 - Anti-K1 (Kell)
 - Anti-c
- Anti-c/C/e/E de benzer şekilde yönetilir

Sub Grup Uyuşmazlıkları

Fetus ve YD Hemoliz +

- Kell
- Duffy
- MNS
- P

Fetus ve YD Hemoliz -

- Lewis
- I

Rh İzoimmünizasyonu

- İki Rh pozitif fetus doğuranlarda
 - Rhogam yapılmazsa immünizasyon %16
 - Rhogam yapılırsa immünizasyon %2
 - 3. trimesterde Rhogam eklenmesi ile %0.1
- Rh(D) İmmünglobulin proflaksisine rağmen hemolitik anemi
- Proflaksi uygulanmayan gelişmekte olan ülkelerde
 - Rh uygunsuzluğu nedeniyle anne karnında fetus kaybı oranları %14
 - Yaşayanların %50 kadarında yenidoğan ölümü veya serebral hasar

Maternal fetal tıp hekimince takip edilmeli

Takip Edilecek Fetüslerin Belirlenmesi

- Eğer fetus Rh negatif ise gebelik komplike olmayacak

- Fetusun Rh durumunu nasıl öğrenebiliriz

- Biyolojik babada zigote belirlenmeli Kantitatif PCR

- Homozigot ise tüm çocukları Rh (+) olacak **GEBELİK TAKİBE ALINIR**
- Heterozigotlarda çocuğun Rh(-) olma şansı %50

»

- cffDNA reverse transkriptaz PCR

- Rh pozitif ise **GEBELİK TAKİBE ALINIR**
- Rh negatif ise negatif saptanan genlerde seks belirlenmesi için SRY, DBY ve TTTY2 gen lokusları

- » Erkek ise RUTİN ANTENATAL TAKİP

- » Dişi ise 92 SNP bakılır

Anne SNP leri lökositlerden bakılır

- Anne ile örnek arasında 6 dan fazla SNP farklı saptanırsa anneye ait değil kızı ait
- 1-6 SNP farklı saptanırsa 4-6 hafta sonra kontrol
- SNP farkı yoksa örnek anneye ait

- Yanlış pozitiflik: RhD psödojen veya Rh gen varyasyonu taşıyan annelerde ekzon 4 ve 10 da
- » Gereksiz invaziv girişime neden olur

- Yanlış negatiflik: cffDNA miktarının azlığından (Erken test veya lab yöntemi)

- » ≥ 8 GH 10-15 cc anne kanı

- Sonuçlar

- » %5 yetersiz materyal
- » %6.3 sonuç alınamaz
- » %2.5 yanlış pozitiflik
- » %0.8 yanlış negatiflik

cffDNA ile Rh belirleme
Kesinlik %97.1
Sensitivite %97
Spesifite %96.8

Ekzon 4
Ekzon 5 ve 7
Ekzon 4, 5 ve 7
Ekzon 4, 5, 7 ve 10

Takip Edilecek Fetuserin Belirlenmesi

- Eğer fetus Rh negatif ise gebelik komplike olmayacak
 - Fetusun Rh durumunu nasıl öğrenebiliriz
 - Amniyosentez
 - Çalışılacak materyal
 - » Kültüre edilmemiş amniyositlere PCR
 - » Amniyotik sıvı cffDNA sı
 - Kimlere
 - » Maternal kan cffDNA sı psödogen nedenli yanlış pozitifliği olanlara
 - » Baba heterozigot ise
 - » Babanın zigozitesi bilinmiyorsa
 - » cffDNA yapılamıyorsa
 - Transplasental olmamalı
- Rh pozitif olduğu düşünülen veya fikir edilemeyen tüm fetuser IDC takibine alınır

İlk ve Sonraki Sensitize Gebelikler

- İlk sensitize gebelikte hafif
- Sonraki her gebelikte giderek ağırlaşmakta
- İlk sensitize gebelikte
 - Anne antikor titrasyon takibi
 - Aynı güvenilir bir laboratuvar
 - 1/8 den 1/16 ya çıkış anlamlı olmayabilir
 - 1/8 den 1/32 ye çıkış her zaman anlamlıdır
 - Sınır değeri ne olmalı 1/8 – 1/32 Biz 1/16 olarak alıyoruz
 - >20 GH da 2-4 haftada bir titrasyon takibi
 - Anti-D uygulanması titre artışı ve anemiye geciktirmez
- Sensitizasyondan sonraki gebeliklerde
 - 16-18. GH dan sonra anemi derecesi tahmini gerekli (MCA)
 - Antikor titrasyonu anemiye iyi predikte etmez kullanılmaz

Fetusta Ağır Aneminin Prediksiyonu

- Sonografik bulgular: Yeterli güvenilirlik yok
 - Plazenta kalınlığı
 - Umbilikal ven çapı
 - Karaciğer boyutu
 - Dalak boyutu
 - Polihidramniyos
 - Hidrops: Hgb < 7g/dl
- İnvaziv yöntemler
 - AS Spektral analiz
 - Delta OD450 ile amnios bilirubin değeri ile anemi predikasyonu
 - Kaynak akciğer ve trakea dan geçen bilirubinler
 - KS
 - Hemogram, DC, Kan grubu, retikülosit, trombosit seviyesi
 - Ne zaman
 - KS MCA MoM > 1.5 ise
 - Transfüzyon hazırlığı ile yapılır
- MCA Doppleri
 - Düşük viskoziteli kan ve O2 beyne yönlendirilir
 - Fizyolojik durumda viskozite ile Hb ilişkisi PSV yi belirler.
 - 1.5 MoM sınırının anemiyi predikte etmekte
 - sensitivitesi %100 (Hidrops olsa da olmasa da)
 - Yanlış pozitiflik %12
 - % 88 sensitivite
 - % 87 spesifite
 - % 53 PPD
 - % 98 NPD
 - 1/9 ağır anemi atlıyor
 - MCA fetus inaktifken aktif fetusda daha yüksek
 - MCA PSV GH ile artar
 - MoM kullanılmalı
 - MCA 16 GH dan itibaren 1-2 hafta ara ile

Önemli Noktalar

- Birden fazla Antikor Pozitifliği
 - Benzer yönetim
 - ABO uyuşmazlığı ile birliktelik anemi riskini azaltır
 - anti-D ile anti-C birlikteliği transfüzyon olasılığı artar
- Antenatal takip
 - Bunlar yakın takibe alınmalıdır.
 - Fetal Monitorizasyon: ≥32 GH da haftalık NST+AMV

Tedavi

- Medikal
 - <18 GH Ağır Alloimmunizasyon
 - 12 GH sonrası 3 plazmaferez sonrasında haftalık IVIG (1 g/kg)
- Transfüzyon

Transfüzyon

- Transfüzyon Endikasyonu

- Ağır fetal anemi
 - Hct<-2SD GH ya göre
 - Ağır anemi kalp yetmezliği
- Transfüzyon 18-35 GH
- <20 GH intraperitoneal terapotik etki yavaş, güvenilirlik?
- >35 GH Tx gerekirse doğum
- Anemi seri transfüzyon gerektiriyorsa doğumdan önce 7 gün fenobarbütal ile karaciğer maturasyonu
- Sonraki her gebelikte daha ağır ve daha erken başlangıç

- Tipleri

- İntraperitoneal Tx (IPT)
 - Periton içi sıvı ve hücreler diyafragma lenfleri ile absorbe edilir
 - Hidropsta absorpsiyon azalır
 - Hidrops± IVT daha etkin
 - IPT <18. GH da seçenek
 - IPTx volümü=(GH-20)x10 mL
 - Absorpsiyon 7-10 günde
- İntravenöz Tx (IVT)
 - Plasenta insersiyon kısmındaki UV
 - İntrahepatik UV
 - İntrakardiyak (İUMF olasılığı %8: Bu UV kullanımında <%3)
- Kombine yaklaşım IPT sonrası aynı seansta IVT
 - Daha uzun sürede düşüş oluyor (IVT ile günde %1, Kombinede günde %0.1)
 - Tx sayısı azalır

Fetusun Kc Maturasyonu
fenobarbital 10 gün 30 mgx3 oral son Tx sonrası
Randomize çalışma lazım
YD da exchange azalır

Transfüzyon Tarihçe

- Orak hücre hastalıklı çocuklarda peritona verilen kan Hct artırır
- W. Liley
 - XR/Fluoroskopi eşliğinde
- Statik USG 1975 de (eşlik)
- Real time USG 1977 de
- İnvasküler Tx 1981 de

Transfüzyon

- Normal kan seviyeleri
 - Hgb 17. GH da 10-11 g/dl
 - Hgb Termde 14-15 g/dl
 - Hgb 1 SD si 1 g/dl
- Ağır Anemi Tanımı
 - GH ya göre ortalamanın > 7 g/dl altında ise
 - Hgb $< 5.8-7.4$ g/dl GH bağımlı
 - Hgb GH ya göre ortalamanın -2SD si altında
- Transfüzyon gerektiren ensık anti-D, anti-K1 (Kell) ve anti-c
- Kan hazırlığı
 - 0 Rh negatif taze kan (en fazla 5 günlük)
 - 2500 rad ile ışınlama GVHR önlemek için
 - Lökodeplezyon CMV riskini azaltır
 - Yıkanmış yoğun konsantre eritrosit %75-85 Hct

Transfüzyon

- Ek antikor oluşması
 - Transfüzyon gerektirenlerin%25 inde
 - Bu risk transplasental Tx ile artar
 - Anne ile donörün D,C,c,E,e ve K uyumlu olması riski azaltmıyor
 - Otolog Tx ile risk yok
- Otolog Tx
 - Anne Hgb > 12.5 g/dl olmalı
 - Eritrosit ömrü daha uzun: Total Tx sayısı azalır (özellikle 33. GH sonrası) ve YD Tx sayısını da azaltır
 - Neden annenin defalarca kan vermesi retikulosit artar
 - Genç eritrositler daha uzun yarı ömürlü
 - Viral enfeksiyon riski daha az
 - Bu gebelere vitamin , 325 mg feroz sulfat 2x1 ve 1mg/gün folik asit verilir
 - Anneden alınan kan 2 ye bölünüp saklanabilir 42 gün dolap ömrü. Kullanılmazsa 10 yıl dondurulabilir
 - Donasyon sırasında
 - Sola yatmalı. Alınan miktar izotonikle tamamlanmalı
 - Donasyon sırasında fetus monitarizasyonuna gerek yok
 - Birkaç kez yıkanmalı ki antikorlar azalır
 - Alınacak volüm 450 ml ± 45 ml
 - GVHH artar: Bu nedenle lökodepresyon gerek
 - Filtrasyon ve irradiasyon
 - Anne CMV (+) ise karar aileye bırakılır
 - Yıkama ve lökodepresyon CMV geçişini azaltır

Transfüzyon

- Transfüzyonda hedefler
 - Verilecek sıvıyı belirleyecekler ilk, hedef ve transfüze edilen kan Hct değerleri ve fetusun boyutu(GH)
 - >24 GH
 - Hedef Hct %40-50
 - Normal Hct 17 GH da 37 ± 4 termde ise 43 ± 7
 - Aşırı transfüzyon yapılmamalı
 - Hct>%50 vizkosite artar
 - Hesap
 - $\text{Volüm} = (\text{Fetoplasental volüm} \times (\text{son-ilk Hct})) / \text{Transfüzyon edilen kan Hct}$
 - $\text{FPV} = 1.046 + (\text{EFW gr} \times 0.14)$
 - <24 GH
 - 18-24 GH da ağır anemi IVT sonrası IUMF %33
 - İlk Tx ile Hct 4 kat artmamalı %25 i geçmemeli
 - 2. Tx 48 saat içinde Normale getirmek için
 - 3. Tx 7-10 gün sonra
- Anrenatal Kortikosteroid ≥ 26 GH ilk Tx öncesi acil SCA için

Transfüzyon

- Teknik
 - İşlem öncesi 8-10 saat açlık Acil SCA için gerekli
 - Sol lateral pozisyon??
 - Proflaktik ab ??
 - Cerrahi örtme??
 - Sedasyon
 - Midazolam 1-2 mg
 - Fentanil 25-50 mcg
 - İğne
 - <22 GH 22 gauge
 - ≥22 GH 20 gauge
 - ilk kan testler için Tamkan, DC, Kan grubu
 - Salin injeksiyonu ile UV de turbulans
 - Kısa etkili paralitik
 - Vecuranium 0.1 mg/kg veya atracurium 0.4 mg/kg EFW
 - Bu ilaçların KV etkisi az
 - Fetal paralizi 1-2 saat
 - Güvenlik artar ve bradikardi %80 azalır

Transfüzyon

- Fetal bradikardi
 - UA, serbest ans ve abdomen insersiyonunda (vagal uyarı)
 - Bradikardi UA %21(muskularis spazmı) UV %3
 - İntrahepatik umbilikal ven kullanımı ile
 - Bradikardi azalır (UA yok)
 - Kanama peritoneal absorpsiyon
 - Dezavantajı
 - Fetal ağrı
 - Hareket artar organ travması
 - » Fetal paralizi
 - » İğne serbest bırakılır
 - İşleme ilişkili kayıp riski %1.4
 - Yönetim
 - Oluşursa önce dur düzelirse sonra yavaş ver
 - 30 sn kadar uzarsa iğne çekilir ve FHR takibe alınır
 - 3 dk da SCA
 - AV kapak açılıp kapanması
 - AV kapak hareketsizse SCA

Transfüzyon

- Post Tx
 - Hemogram
 - Kleihauer-Betke veya Flowsitometrik ile fetal hücre staining
 - İlk Tx sonrası fetal eritropoez supresyonunu değerlendirmek için
 - NST hareket ve aktivite olana kadar
 - 1 gün sonra USG: fetal kayıpların çoğu ilk 1. gün
- Çoğul Gebeliklerde
 - Dikoryoniklere her fetus için ayrı yönetim
 - İntrahepatik UV
 - Monokoryoniklerde yaklaşım ?
 - Önce birine Tx
 - Diğerinin MCA sı N ise dur
- Doğum zamanlaması
 - Son Tx den 3 hafta sonra indüksiyon

Transfüzyon

- Tx Sıklığının belirlenmesi
 - Hct azalışı hidrops(-) %1/gün hidrops(+) %1.88/gün
 - 2. Tx 10-14 gün sonra post Hct ye göre
 - 2-3 Tx sonrası ara 3-4 hafta
 - Nedeni fetal eritropoez azalır
 - KB test, Fetal cell stan ingve retikulosit
 - Azalma tahmini
 - 1. Tx sonrası 0.4 g/dL/gün azalır
 - 2. Tx sonrası 0.3 g/dL/gün azalır
 - 3. Tx sonrası 0.2 g/dL/gün azalır
 - MCA
 - Sınır değeri
 - İlk Tx öncesi 1.5 MoM
 - 2. Tx öncesi 1.32 MoM
 - 3. Tx öncesi??
 - 2 Tx sonrası 1.5 MoM sınırı
 - ağır anemiklerin %64 ünü saptar
 - Ayrıca orta/ağır ayrımı yapamaz
 - %20-33 ü atlanır
 - Adult eritrositlerde Hct/velosite ilişkisi bozuk: küçük, az rijid, daha fazla agregasyon
 - Tx sonrası MCA hızla normale döner

Transfüzyon

İPT Komplikasyonları

- Kolon infüzyonu
- Retroperitoneal infüzyon
- Batın duvarı hematomu
- Ölüm yok
- Uzun süreli sekel yok

İVT Komplikasyonları %3.1

- Fetal ölüm %16
- Acil SCA %2
- Enfeksiyon %0.3
- EMR %0.1
- Artere giriş %3
- Bradi/Taşikardi %5
- Giriş yerinden kanama 0-17 dk
- Kord hematomu
- Aneminin derinleşmesi
- Beyin hasarı
volüm/hemodinami/viskozite
- Kord travması organ hasarı
- Fetomaternal kanama
- Viral geçiş

Sonraki Gebeliklere Yaklaşım

- Rh negatif donör spermi ile inseminasyon
- Baba heterozigot ise Rh negatif embriyo seçimi için preimplantasyon genetik
- Plazmaferez ve IVIG tedavileri vaka sunumlarında etkinlikleri kanıta dayalı değil

Yenidoğan ve Sonraki Dönem Sonuçları

- Survi %89
 - hidropiklerde %70
 - hidrops yok ise %92
 - Ağır anemi <20 GH survi azalır
- YD Tx Hct N ise Tx yok
 - Top-up Tx 1. ayda %50
 - Exchange ile antikorlardan temizlenmemiş
 - eritropoez supresyonu
 - 4 tane gerekebilir
 - Antikor temizlenip eritropoez başlayana kadar
- Nörolojik sonuçlar
 - İzole ağır nörogelişimsel gerilik %1.7(Hollanda popülasyonuna benzer)
 - İzole serebral palsy %0.7
 - İzole bilateral sağırılık %1
 - Serebral palsy ve ağır gelişimsel ger. %1.4
 - Kompleks nörogelişimsel etkilenim %4.8
- Nörogelişimsel etkilenim için majör risk ağır hidrops
- YD da yüksek bilirubin duyma kusuru

Sonuç

- Tüm gebelere Antikor tarama ilk antenatal vizitte istenmelidir
- İzimmünizasyon tersiyer merkezde takip edilmeli
- Tersiyer merkeze sevk için
 - Antikor taraması pozitif olan gebeler
 - Hidrops beklenmemeli
 - Hidrops prognozu olumsuz etkiler
 - Şehir dışı vakalar MCA 1.3-1.5 MoM arasında iken