

İntrauterin Fetal Kan Transfüzyonu: Hangi Durumlarda, Ne Zaman ve Ne Sıklıkta Yapılmalı? Literatürün Güncel Bir Derlemesi

Intrauterine Fetal Blood Transfusion: At Which Circumstances, When and How Often Should be Performed? A Current Review of the Literature

Serkan KAHYAOĞLU,^a
Nuri DANIŞMAN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 25.09.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 09.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Serkan KAHYAOĞLU
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mdserkankahyaoglu@gmail.com

ÖZET Artan anti-D immünglobulin kullanımına rağmen, Rh alloimmunizasyonuna bağlı fetal anemi ile karşılaşmaktayız. Fetal aneminin sık görülen diğer nedenleri maternal parvovirüs enfeksiyonu, kronik fetomaternal kanama, eritrosit fonksiyon bozuklukları ve ikizden ikize transfüzyon sendromudur. Fetal hematokrit seviyesi %30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin transfüzyon gerekmektedir. On sekizinci gebelik haftası ile 35. gebelik haftası arasında yapılabilen intrauterin transfüzyon; intravasküler, intraperitoneal veya kombine olarak uygulanmaktadır. Transfüze edilen kanın hematokriti günde yaklaşık %1 azaldığından 10-14 günde bir tekrarlanan transfüzyon gereksinimi olur. Her ne kadar fetal anemi tanısında orta serebral arter pik sistolik hızının median değerin bir katsayısı olarak ölçülmesi değerli olsa da, transfüzyon tekrarına ve zamanlamasına karar vermede orta serebral arter pik sistolik hızın değerli olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. İntrauterin transfüzyon sonrası genel komplikasyon oranı %3,1 ve genel sağkalım oranı %89 olmakla beraber fetal anemi tedavisi sonrası gebelik sonuçları ciddi aneminin meydana geldiği gebelik haftasına, transfüzyon yapılan merkeze, yapan kişinin tecrübesine ve fetüste ilk başvuruda hidrops varlığına bağlıdır. İlk intrauterin transfüzyon yapıldığı anda hidropsu olan fetüslerin yaklaşık %70'i ve hidropsu olmayanların %92'si sağ kalır. Bu nedenle, anemisi olduğundan kuşkulanan fetüslerde henüz fetal hidrops gelişmeden perkütan umbilikal kan örnekleme yapılarak fetal hematokritin belirlenmesi ve gereği halinde eş zamanlı olarak intrauterin transfüzyon yapılması hayati önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Kan tranfüzyonu, intrauterin; fetal tedaviler

ABSTRACT Although increasing utilization of anti-D immunoglobulin recently, we encounter fetal anemia secondary to Rh alloimmunisation. Other most common reasons of fetal anemia are maternal parvovirus infection, chronic fetomaternal bleeding, erythrocyte function disorders and twin to twin transfusion syndrome. Intrauterine transfusion is mandatory when fetal hematocrit level falls below 30%. Intrauterine transfusion, that can be performed between 18 and 35 weeks of gestation, is utilized via intravascularly, intraperitoneally and combined fashions. Repeated transfusions are needed by 10-14 days from the initial transfusion because the hematocrit level of the transfused blood falls by 1% daily. However, the multiple of median value of middle cerebral artery of the fetus is worthy to establish the diagnosis of fetal anemia, current data is insufficient for recommendation of the measurement of multiple of median value of middle cerebral artery to decide the timing of the subsequent transfusion. Besides the overall complication rate is 3.1% and the overall survival rate is 89% following intrauterine transfusion, pregnancy outcomes of fetal anemia treatment vastly depends on the gestational age upon establishment of fetal anemia diagnosis, the medical center that hosts transfusion process, personel experience of the clinician and presence of fetal hydrops at admission. Seventy percent of the fetuses with fetal hydrops and 92% of the ones without fetal hydrops survive following intrauterine transfusion. Therefore, before the establishment of fetal hydrops, among fetuses suspected to have anemia, it is of paramount importance to perform a percutaneous umbilical blood sampling and a concurrent intrauterine transfusion procedure when needed.

Key Words: Blood transfusion, intrauterine; fetal therapies

İNTRAUTERİN TRANSFÜZYON

İntrauterin fetal tedaviler içerisinde en başarılı olanlarından biri fetal kan transfüzyonudur. Fetal aneminin en sık sebepleri; Rh alloimmünizasyonu, parvovirüs enfeksiyonu, kronik feto-maternal kanama, kalıtsal eritrosit bozuklukları ve ikizden ikize transfüzyon sendromudur. Randomize kontrollü çalışmalarla ispatlanmamış olsa da ciddi anemik fetüsler bu tedaviden fayda görmekte ve yaşam şansları artmaktadır. Son yıllarda Rh uygunsuzluğu olan hastalarda anti-D immünglobulin kullanımının yaygınlaşması sayesinde intrauterin transfüzyon (İUT) ihtiyacı azalsa da, birçok farklı sebepten dolayı gelişen fetal anemilerde tedavi olarak hâlen kullanılmaktadır. İUT ilk olarak Afrikalı orak hücreli anemisi hastalığı olan çocuklarda intraperitoneal eritrosit süpsansiyonu infüzyonu sonrası bu kırmızı kan hücrelerinin dolaşıma geçerek anemiye düzeltmesi fikrinden yola çıkılarak ciddi anemik fetüslerin de intraperitoneal transfüzyon (İPT)'la tedavi edilebileceği düşünülerek ortaya konmuştur. Normal fetal hemoglobin konsantrasyonu giderek artarak 17. gebelik haftasında 10-11 g/dL'den termde 14-15 g/dL seviyesine çıkar.¹ Rh uygunsuzluğundan etkilenip alloimmünize olan gebeliklerde fetal hemoglobin seviyesinin 7-10 g/dL seviyesine kadar düştüğü durumlarda fetal hidrops geliştiği gösterilmiştir.² Bir başka çalışmada ise ciddi fetal anemi de fetal hemoglobin seviyesi gebelik haftasında bağlı olarak 5,8-7,4 g/dL arasında belirlenmiş ve hidrops geliştiren fetüslerin hepsinin fetal hemoglobin seviyesi 5 g/dL'nin altında tespit edilmiştir.³ Gerçek zamanlı ultrasonografi eşliğinde İPT tedavisi ilk olarak 1977 yılında kullanılmış, intravasküler transfüzyon (İVT) ise ilk kez 1981'de Rodeck ve ark. tarafından yapılmıştır.⁴ Günümüzde fetal transfüzyon, fetal dolaşıma direkt olarak ulaşmak amacıyla fetal umbilikal damarlara veya umbilikal venin intrahepatik kısmına yapılmaktadır. İşlem, teknik güçlükten dolayı 18. gebelik haftasından önce ve işlemin riski erken doğumun riskinden daha fazla olduğundan 35. gebelik haftasından sonra genellikle yapılmamaktadır. Gebelik haftasına göre olması gereken fetal hemoglobin seviyesinin 2 standart deviasyon altındaki fetal hemoglobin seviyele-

rinde İUT yapılması, hidrops geliştikten sonra yapılmasına göre fetüs tarafından daha iyi tolere edilmektedir.

ERİTROSİT ALLOİMMÜNİZASYONU

Yenidoğanın hemolitik hastalığına sebep olan 50'den fazla anti-eritrosit antikorunu tespit edilmiştir. Bunlar içerisinde, İUT gerektiren eritroblastozis fetalise en sık sebep olan antikorlar anti-D, anti-K1 (Kell) ve anti-c'dir. Yalınkaya ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, immün hidrops fetalise olup İUT yapılan fetüslerde, transfüzyon öncesi ve sonrası yapılan fetal orta serebral arter (MCA) Doppler incelemesinde fetal aneminin intrauterin düzeltilmesi ile MCA Doppler'inde oldukça çabuk bir düzelme olduğunu göstermişlerdir.⁵ Scheier ve ark. MCA Doppler incelemesinin fetal anemi tanısındaki değerinin, fetal anemi tedavisinde kordosentez ile İUT yapıldıktan sonra kaybolduğunu göstermişlerdir.⁶ İUT sonrası akut olarak fetal hemoglobinin getirildiği seviye belirlenip günde 0,3 g/dL azaldığı göz önüne alınarak fetal hemoglobinin anlık değeri tahmin edilmelidir.

PARVOVİRÜS ENFEKSİYONU

Kemik iliği öncül hücrelerinin olgunlaşmasının durmasına neden olarak fetal anemiye yol açar. Bu fetüslerde hidropsun sebebi anemiye sekonder yüksek debili kalp yetmezliği veya miyokardittir. Fetal parvovirüs enfeksiyonu geliştiği durumda İUT yapılan fetüslerin %82'sinin, İUT yapılmayıp konservatif takip edilen fetüslerinse %55'inin yenidoğan döneminde normal sonuçlara sahip oldukları gösterilmiştir.⁷ Pucetti ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, maternal parvovirüs enfeksiyonu geçiren 63 annenin 20 (%31,7)'sinde fetal enfeksiyon geliştiğini, bu 20 fetüsün de sekizinde hidrops geliştiği, hidrops gelişmeyen fetüslerin prognozunun iyi olduğu görülmüştür.⁸ De Jong ve ark.nın 28 hastada yaptıkları bir çalışmada, parvovirüs enfeksiyonuna fetal anemi gelişip İUT yapılan fetüslerin ortalama 5 yaşına kadar ki (1,5-13 yaş) uzun dönem takiplerinde sadece 3 (%11)'ünde nörogelişimsel bozukluk ve/veya serebral palsi tespit etmişlerdir.⁹ Ayrıca, parvovirüs enfeksiyonu nedeni ile hidrops gelişip İUT yapılması gereken fetüsler postpartum

dönemde psikomotor gelişim geriliği açısından risk altındadırlar.

KRONİK FETOMATERNAL KANAMA

Fetal anemiye ve hidropsa sebep olabilir. Kleihauer-Betke testi ile anne kanındaki fetal kan miktarı tespit edilebilir. Ciddi anemiye sebep olduğunda İUT yapılması bu fetüslerin yaşam şansını ve gebelik sonuçlarını artırır.

KALITIMSAL ERİTROSİT BOZUKLUKLARI

Talasemi alfa ve konjenital diseritropoietik anemi gibi fetüste ciddi anemi yapan kalıtsal hastalıklarda da İUT tedavisi kullanılmaktadır. Bu fetüslerin uzun dönem yaşam şansları neonatal transfüzyonları ve kemik iliği transplantasyonuna bağlıdır.

İKİZDEN İKİZE TRANSFÜZYON SENDROMU VEYA TEDAVİSİNE SEKONDER FETAL ANEMİ

Kronik ikizden ikize transfüzyon sendromunda anemik fetüse seri İUT tedavisi başarılı olabilmektedir. Fetoskopik lazer ablasyon tedavisi sonrası fetüslerden birinin akut ölümüne bağlı yaşayan fetüste gelişen ciddi anemide İUT tedavisi uygulanabilmektedir.¹⁰ Nakata'nın bir olgu sunumunda, ikizden ikize transfüzyon sendromu tanısı konan ve 20. gebelik haftasında fetüslerden birinin öldüğü bir hastada yaşayan fetüste MCA Doppler'inde pik sistolik hız ölçümü ile fetal anemi tespit edilmiş, acilen yapılan kordosentezde fetal hemoglobin 5,5 g/dL, hematokrit %16,8 olduğu görülünce *intrauterin kurtarma transfüzyonu* yapılmış, transfüzyon sonrası MCA'da pik sistolik hız düzelmiş, fetüs 35. gebelik haftasında 2640 gram ağırlığında, sağlıklı ve normal hemoglobin değerine sahip olarak doğurtulmuş ve yenidoğanın 1 yaşında yapılan kontrolünde nörolojik sonuçlarının da normal olduğu görülmüştür.¹¹

TRANSFÜZYON YAPILACAK KANIN HAZIRLANMASI

Fetüse verilecek toplam transfüzyon hacmini düşük tutmak için İUT için kullanılacak eritrosit süspansiyonunun hematokritinin %75-85 arasında olması gerekmektedir. Transfüzyon yapılacak eritrosit süspansiyonunun diğer kan transfüzyonlarında yapı-

lan tüm uygunluk testlerinden geçirilmesine ek olarak bazı özelliklere de sahip olması gereklidir. İUT için 0 Rh negatif eritrosit süspansiyonu kullanılır. Donör kanda sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu negatif olmalıdır. CMV enfeksiyonu riskini azaltmak için İUT esnasında lökosit filtresi kullanılmalıdır. Donör kanın 2-3 difosfogliserat (DPG) seviyesi yüksek olması ve 5 günden daha eski olmaması gereklidir. Graft-Versus-Host hastalığı (GVHH)'ni önlemek için donör kanın 25 gray gama ışını ile ışınlanması gereklidir. İUT yapılan gebelerin yaklaşık %25'i özellikle transfüzyon yapılırken plasentadan geçilirse donör kandaki veya fetal kandaki anneye yabancı eritrosit antijenlerine karşı immünte geliştirebilmektedir. Donör kan olarak maternal kanın kullanıldığı otolog transfüzyon durumlarında, maternal kandaki eritrositlerin donör kandakilere göre daha uzun ömürlü olmasının, transfüzyon sonrası fetal hematokritte tekrar meydana gelen azalmanın daha yavaş olması yoluyla gereken İUT sayısını azalttığı gösterilmiştir.¹² Bu amaçla maternal kanın kullanılabilmesi için maternal hemoglobin değerinin 12,5 g/dL'nin üzerinde olması, kanın anneden alınırken sol yanına doğru yatırılması, alınan kanın fetüse zararlı olabilecek antikorlardan arındırılması için yıkanması gerekmektedir. Anne ve fetüsün birçok HLA antijeninin ortak olması nedeni ile donör kanına göre GVHH gelişme riski daha fazladır. Ayrıca annede CMV antikor pozitif ise, CMV'nin nötrofillerde uzun yıllar dormant olarak kalabilen bir virüs olması nedeni ile fetüse CMV enfeksiyonu geçmesi teorik olarak mümkündür. Bu riskleri minimuma indirmek için, lökosit filtreleri kullanılması ve İUT için kullanılmadan önce kanın ışınlanması çok önemlidir.

Her ne kadar randomize çalışmalarla sonuçları karşılaştırılmamış olsa da İUT; intraperitoneal, intravasküler (umbilikal vene veya umbilikal venin intrahepatik kısmına) ve kombine (hem intravasküler hem intraperitoneal) olarak üç şekilde yapılabilir. İPT diafragmatik lenfatikler yolu ile sıvı ve hücrelerin absorbe olması mekanizması üzerinden işe yaradığından hidrops gelişen fetüslerde etkinliği hidrops gelişmeyenlere göre daha az olmaktadır.¹³ Yine de, erken gebelik haftasında fetal transfüzyon gerektiğinde veya fetal pozisyon ne-

deni ile İVT yapılması mümkün olmadığına İPT yapılabilir. Daha hızlı transfüzyon imkânı sağlayan İVT, umbilikal venin plasentaya girdiği yerden veya intrahepatik kısımdan yapılabilir. İntrahepatik venden İVT yapmanın bazı avantajları ve dezavantajları vardır. Fetal umbilikal artere iğne girişi ihtimali umbilikal venin intrahepatik kısmında oldukça azdır dolayısıyla bradikardi daha nadir olur. İşlem esnasında iğne giriş yerinden kanama olduğunda intraperitoneal olarak absorbe olabilmesi bir diğer avantajdır. Umbilikal venin intrahepatik kısımdan İUT'nin dezavantajları, fetüsün bu noktadan yapılan iğne girişinde daha fazla ağrı hissetmesi ve fetal hareketlere bağlı organ hasarı ihtimalidir. Özellikle umbilikal kordun plasentaya giriş yerinin görüntülenmesinin zor olduğu plasentanın posterior yerleşimli olduğu durumlarda ve fetal omurganın annenin sırtına baktığında intrahepatik ven yoluyla İUT yapılması daha uygun olabilir. İntrahepatik fetal transfüzyon işlemine bağlı fetal kayıp oranı umbilikal venden yapılan transfüzyon işlemleri ile aynıdır.¹⁴ İVT'nin en güvenli olarak yapıldığı bölge umbilikal venin plasentaya girdiği yere yakın kısmıdır. Umbilikal kordun serbest yüzen bölgeleri veya fetal abdomenden girdiği yerden İVT yapılması fetal bradikardi riski taşımaktadır. Umbilikal artere iğne girişi artere ait kas tabakasında kasılmaya sekonder olarak umbilikal vene iğne girişine göre daha sıklıkla fetal bradikardiye neden olmaktadır. Kombine İUT'de İVT'yi takiben aynı seansta İPT yapılarak fetal hematokrit seviyelerinin daha uzun süre stabil seviyelerde kalması ve gerekli transfüzyon sayısının azalması sağlanır.¹⁵ Bu yaklaşımla yapılan İUT'de işlem sonrası günlük fetal hematokrit azalması %0,1 iken sadece İVT yapılanlarda %1'dir. Çoğul gebelik olup her iki fetüsünde İUT gerektirdiği durumlarda her iki fetüse de transfüzyon yapıldığından emin olmak için umbilikal venin intrahepatik kısmının transfüzyon yeri olarak kullanılması daha uygun olabilir.

TRANSFÜZYON HACMİ VE HEDEF HEMATOKRİTİN HESAPLANMASI

Transfüzyon yapılacak kan miktarı; fetüsün ilk hematokriti, fetüsün büyüklüğü, transfüzyon yapıla-

cak eritrosit süspansiyonunun hematokriti ve hedeflenen hematokrit seviyesine bağlıdır. Normal fetal hematokrit seviyesi 17. gebelik haftasında %37±4'ten termde %43±7'ye yükselir.² Yirmi dördüncü gebelik haftasından sonra yaklaşık %40-50 arası bir fetal hematokrit seviyesi hedeflenir. Daha yüksek hedeflenmiş fetal hematokrit seviyeleri kan viskozitesini artırarak fetüste komplikasyonlara neden olur.

Transfüze edilecek kan miktarının hesaplanmasında Giannina ve ark.nın 1998'de önerdikleri

$$\text{Transfüze edilecek kan hacmi (mL): } \frac{\text{fetoplasental ünite hacmi (mL)} \times (\text{hedeflenen-ilk hematokrit})}{\text{transfüze edilen kanın hematokriti}}$$

$$\text{Fetoplasental ünite hacmi (mL): } (1,046 + \text{fetal ağırlık (gram)} \times 0,14)$$

bir formül yararlı olabilir.¹⁶

Moise ve ark.nın önerdiği bir başka yöntemse, transfüzyon katsayısının tahmini fetal ağırlıkla çarpılması sonucu elde edilen değer mL cinsinden göre transfüze edilecek eritrosit miktarını verir: hedeflenen hematokrit-fetal hematokrit: 10 ise transfüzyon katsayısı 0,02, 15 ise 0,03, 20 ise 0,04, 25 ise 0,05 ve 30 ise 0,06'dır.¹⁷

İntraperitoneal transfüzyon planlandığında transfüze edilecek kan miktarı: (Gebelik haftası-20)x10 formülü ile hesaplanabilir.¹⁸ İntraperitoneal bölgeye transfüzyonla bırakılan kan 7-10 günde dolaşıma geçer.

Özellikle 18-24. gebelik haftaları arasındaki ciddi anemik fetüslerde yapılan İVT'ye sekonder fetal aneminin akut olarak düzeltildiği durumlarda fetal kalbin yükü artarak %33'lere varan fetal mortalite oranlarına neden olabilir. Bu nedenle, erken gebelik haftalarında yapılan İUT'lerde hedeflenen hematokrit %25'i veya ilk hematokrit seviyesinin 4 katını geçmemelidir. Bu komplikasyondan kaçınmak amacıyla fetal hematokrit devam eden transfüzyonlar ile tedrici olarak yükseltilmelidir.

UMBİLİKAL VENDEN TRANSFÜZYON İŞLEMİ

İUT işlemi 18. haftadan önce fetal damarların küçük olması nedeni ile teknik olarak, 35. haftadan sonra ise klinik olarak işlemin neonatal anemi tedavisinden daha riskli olması nedeni ile yapılmaz. Eğer erken bir gebelik haftasında ciddi bir alloim-

münizasyon varsa İUT yapılacak gebelik haftasına kadar maternal plazmaferez ve intravenöz immunoglobulin (İVİG) tedavileri ile fetal etkilenme medikal olarak azaltılmaya çalışılır. Dodd ve ark.nın 2012'de yaptıkları bir Cochrane derlemesinde, Rh alloimmünizasyonundan etkilenmiş fetüslerde İUT+maternal İVİG tedavisi sadece İUT ile karşılaştırılmış ve gebelik sonuçları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.¹⁹

Viyabl bir fetüse İUT işlemi yapılıyorsa geçmeyen fetal bradikardi ihtimali nedeni ile acil olarak sezaryen imkânı olan bir birimde yapılmalıdır. İşlemden önce yaklaşık 6-8 saatlik bir açlık gerekmektedir. Her ne kadar yararı kesin olmasa da profilaktik antibiyotik yapılır. Maternal anksiyeteyi azaltmak için midazolam 1-2 mg veya fentanil 25-50 mg intravenöz (iv) olarak yapılabilir. Ultrasonografi probu steril eldiven ile kaplandıktan ve maternal cilt antisepsisi sağlandıktan sonra umbilikal kordun plasentaya giriş yeri tespit edilir. Cilt lokal anestezi ile infiltre edildikten sonra 20 gauge kalınlığındaki kordosentez iğnesi ile umbilikal vene girilir. Yirmi ikinci haftadan önce İUT yapılacaksa 22 gauge iğne kullanılması önerilir. Umbilikal vene girildiğinde fetal kandan bir örnek alınarak tam kan sayımı yapılır. Fetal kan hücreleri maternal kan hücrelerine göre daha büyük MCV değerine sahiptir. Alınan kan örneğinin MCV değeri 100 fL'nin üzerinde olması fetal kan olduğunun bir kanıtıdır. İğnenin umbilikal ven içinde olduğunu anlamak için steril serum fizyolojik verilerek ultrasonografide intravasküler türbülans oluştuğunu görmek yeterli olabilir. İğne umbilikal venedeyken, fetal hareketleri azaltmak için fetüsü paralize edecek 0,1 mg/kg veküronyum veya 0,4 mg/kg atraküryum besilat iv olarak fetüse verilir. Fetal paralizi bu ajanlar sayesinde yaklaşık 2 saat sürer ve İUT işleminin daha güvenli olarak yapılmasını ve işleme bağlı fetal kalp hızı değişikliklerinin %80 oranında azalmasını sağlar.¹⁴ Eğer fetal hematokrit %30'un veya gebelik haftasına göre ortalama hematokrit değerinin 2 standart sapmanın altında ise, üç yollu bir musluk ve 20 cc'lik bir enjektör yardımıyla infüzyon sırasında ultrason probu ile umbilikal venden kanın gidişi takip edilmelidir. İşlem esnasında fetal kalp atım hızı takip

edilmelidir. Fetal bradikardi gelişmesi durumunda önce infüzyonun yavaşlatılması veya bradikardinin 30 saniyeden uzun sürmesi durumunda infüzyonun durdurularak iğnenin çıkartılması, maternal oksijen verilmesi ve annenin sol yanına çevrilmesi ile genelde düzelme olur. Eğer fetal bradikardi 3 dakika içerisinde gerilemezse ve fetüs 24 haftadan büyükse acil olarak sezaryen yapılır. İşlemden sonra fetal hareketler başlayana ve fetal nonstrest test reaktif olana kadar fetüs monitörize edilir. İUT işlemi sonrası fetal kayıplar genellikle ilk 24 saatte olduğundan, işlemi takip eden gün ultrasonografi ile fetüs tekrar değerlendirilir.

ALLOİMMÜNİZASYONDA TRANSFÜZYON SIKLIĞI VE ZAMANLAMASI

Transfüzyonu takiben eğer fetüs hidropik değilse fetal hematokritte günde yaklaşık %1'lik, hidropikse %1,8'lik bir azalma olur. Bu nedenle ikinci İUT ilk transfüzyon sonrası ulaşılan fetal hematokrit seviyesine bağlı olmakla beraber yaklaşık 10-14 gün sonrası için planlanır. İlk iki- üç transfüzyondan sonra fetal eritropoiezis baskılandığı için transfüzyon aralığı 3-4 haftada bir çıkarılır.²⁰ Genel olarak fetal MCA pik sistolik hızın gebelik haftasına göre 1,5 MoM değerinin üzerinde olduğunda ciddi fetal anemi olduğu kabul edilse de, bir kez transfüzyon yapıldıktan sonra takip eden kontrol Doppler ultrasonografilerde daha yüksek MoM değerleri ciddi fetal anemi için bir gösterge olarak kabul edilir.²¹ Tekrarlayan transfüzyonlar sonrası fetal eritrosit miktarının %66-100'ü erişkin eritrositi şeklinde olduğundan MCA pik sistolik hızı orta veya ciddi fetal anemiyi hafif fetal anemiden ayırttirmedeki prediktif değeri azalır. İki transfüzyondan sonra yapılan MCA Doppler incelemesinde sınır değer olarak 1,5 MoM alınırsa ciddi hemoglobin defisiti olan (>6 g/dL) fetüslerin sadece %64'ü saptanabilir.⁶ Fetal kanda erişkin eritrosit kitlesinin artması fetal kan viskozitesini artırdığından transfüzyon sonrası 1,32 MoM gibi daha düşük MCA Doppler ölçümleri fetal aneminin noninvaziv göstergesi olarak kabul edilebilir.²² Yine de, MCA pik sistolik hıza göre transfüzyon tekrarı yapılmasını destekleyen yeterli bir bilgi yoktur. Bu nedenle

çoğu klinisyen transfüzyon sıklığını belirlemek için ampirik yöntemler kullanır. Yirmi dört haftadan büyük fetüslere yapılan ilk İUT işleminden 7-10 gün sonra ikinci, ikinci İUT işleminden ise 2-3 hafta sonra üçüncü İUT işlemi yapılması önerilir. Yirmi dört haftadan küçük fetüslerde ise fetal kan viskozitesini akut yükselmesine fizyolojik adaptasyon için zaman vermek amacıyla ilk İUT işleminde fetal hematokrit normal seviyesine yükseltilmez, işlemden 48 saat sonra yapılacak ikinci İUT işleminde fetal hematokrit normal seviyesine yükseltilir. İki transfüzyondan sonra yapılan MCA Doppler incelemesinde sınır değer olarak 1,5 MoM alınırsa ciddi hemoglobin defisiti olan (>6 g/dL) fetüslerin sadece %64'ü saptanabilir. Fetal transfüzyonu takiben MCA Doppler'inde hızlı bir normalleşme olur. Fetal hemoglobin ortalaması 7,2±3 g/dL olan anemik fetüslerde İUT öncesi ve hemen sonrası MCA Doppler ölçümleri yapılmış ve kan akım hızının 52,8±21,5'ten 30,9±6,9 cm/s değerine akut olarak düştüğü görülmüştür.²³ Grubbs ve ark.nın 23 Rh alloimmünizasyonlu hastada yapılan 68 İUT'nin sonuçlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, transfüzyon sonrası MCA pik sistolik hız değerlerinin oldukça değişken olduğunu ve hemoglobin değişiklikleri ile aralarında bir ilişki olmadığını görmüşlerdir.²⁴ Trevett ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, Rh alloimmünizasyonu olup İUT yapılan gebelere doğuma kadar günde 3 kez 30 mg fenobarbital verilerek karaciğer matürasyonu sağlanmasının neonatal dönemde "exchange" transfüzyon gereksinimini azalttığını göstermişlerdir.²⁵ Amniyon sıvısındaki kan veya bilirubinden etkilendiğinden doğum öncesi fetal akciğer matürasyonu testlerinden amniyon sıvısında TDX-FLM veya lamellar cisim ölçümü yapılması önerilir.

İNTRAUTERİN TROMBOSİT TRANSFÜZYONU

Fetal trombosit transfüzyonunun en sık endikasyonu genellikle fetal HPA-1a [PLA (1)] trombosit antijenine yönelik gelişen neonatal alloimmün trombositopenidir. Fetal trombosit transfüzyonu fetal intrakranial kanama riskinin yükseldiği 26-30 hafta civarında yapılmaya başlanır. Eğer seri trombosit transfüzyonları gerekiyorsa 32. haftadan sonra ise doğum düşünülür. Fetal trombosit sevi-

yesi <50 000/mm³ ise intrauterin trombosit transfüzyonu düşünülür ve hedeflenen fetal trombosit seviyesi 300 000-500 000/mm³tür. Transfüzyon tekniği Rh alloimmünizasyonundaki gibidir. Trombositlerin yarı ömrü 3 gün olduğundan, intrauterin transfüzyon işlemi haftalık tekrar edilir. Fetal trombositopeni tedavisinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde maternal İVİG, kortikosteroid veya her ikisi kombine medikal tedavi tercih edilirken, Avrupa'daki merkezlerde genellikle intrauterin platelet transfüzyonu yapılır.²⁶ Transfüze edilecek trombosit miktarı mL cinsinden aşağıdaki formülle hesaplanabilir.²⁷

Transfüze edilecek

trombosit miktarı (mL): $\frac{\text{fetoplansental ünite (mL)} \times (\text{son-ilk trombosit sayısı}) \times 2}{\text{transfüzyon konsantrasyonundaki trombosit sayısı}}$

İUT KOMPLİKASYONLARI

Perinatal ölüm (%1,6), acil sezaryan ile doğum gereksinimi (%2), enfeksiyon (%0,3), membranların erken yırtılması (%0,1), istemeden iğne ile arteriyel giriş (%3), bradikardi veya taşikardi (%5) ve iğne giriş yerinden kanama İUT'nin en sık komplikasyonlarıdır. İşleme bağlı genel komplikasyon oranı %3,1'dir. İğne giriş yerinden kanama kordon hematoma, fetal anemiye ve fetal hipovolemiye neden olabilir. Birçoğu kendiliğinden rezorbe olmakla beraber büyük bir hematoma fetal durumu bozabilir. Johnstone-Ayliffe ve ark. 114 İUT işlemine bağlı komplikasyon oranlarını ve gebelik sonuçlarını araştırmışlardır. Canlı doğum oranını %93,5, işleme bağlı fetal ölüm oranını %0,9, <37 haftada preterm doğum oranını ise %3,5 olarak bulmuşlardır.²⁸

PROGNOZ

İUT sonrası genel sağkalım oranı %89 olmakla beraber ciddi aneminin meydana geldiği gebelik haftasına, İUT yapılan merkeze, yapan kişinin tecrübesine ve fetüste hidrops varlığına bağlıdır. Ermiş ve ark.nın Rh alloimmünizasyonu nedeni ile hidrops gelişmiş 24 vakada yaptıkları bir çalışmada hidropsun gerilemesinde, olguların ilk müracaatlarındaki gebelik haftalarının önemli olduğunu, 24. gebelik haftasından sonra müracaat eden ve ağır hid-

rops gelişmiş fetüslerde fetal yaşam şansının 24. gebelik haftası ve altındaki gruba göre düşük olduğu belirtilmiştir.²⁹ İlk İUT yapıldığı anda hidropsu olan fetüslerin yaklaşık %70'i ve hidropsu olmayanların %92'si sağ kalır.¹³ Lindenburg ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, İUT ile tedavi edilen fetal alloimmünizasyon hastalarında doğum sonrası nörogelişimsel

bozukluk için risk faktörleri ve insidansını araştırmışlardır. Ortalama 8,2 yaşına kadar yapılan izlem sonuçlarına göre izole ciddi gelişimsel bozukluk (%1,7), izole serebral palsi (%0,7), izole bilateral sağırılık (%1), serebral palsi ve ciddi gelişim geriliği (%1,4) ve komplike nörogelişimsel bozukluk (%4,8) en sık görülen neonatal komplikasyonlardır.³⁰

KAYNAKLAR

- Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991;77(11):2360-3.
- Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1(8594):1073-5.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, 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;342(1):9-14.
- Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, Whitmore DN, Karnicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1981;1(8221):625-7.
- Yalinkaya A, Siddik Evsen M, Celik Y, Erdal Sak M, Ender Soydinc H, Zeki Taner M. Intrauterine blood transfusion in immune hydrops fetalis, corrects middle cerebral artery Doppler velocimetry very quickly. *Bosn J Basic Med Sci* 2012;12(1):37-40.
- Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(6):1550-6.
- von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(3):280-8.
- Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, Cervi F, Simonazzi G, Gallinella G, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2012;32(9):897-902.
- De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, Oepkes D, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):204.e1-5.
- Quarello E, Stirnemann J, Nassar M, Nasr B, Bernard JP, Leleu-Huard F, et al. Outcome of anaemic monochorionic single survivors following early intrauterine rescue transfusion in cases of fetofetal transfusion syndrome. *BJOG* 2008;115(5):595-601.
- Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther* 2007;22(1):7-9.
- el-Azeem SA, Samuels P, Rose RL, Kennedy M, O'Shaughnessy RW. The effect of the source of transfused blood on the rate of consumption of transfused red blood cells in pregnancies affected by red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(4):753-7.
- Harman CR, Bowman JM, Manning FA, Mentecoglou SM. Intrauterine transfusion--intraoperative versus intravascular approach: a case-control comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(4):1053-9.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):171-7.
- Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Kirshon B, Deter RL, Sala JD, Cano LE. Comparison of four types of intrauterine transfusion: effect on fetal hematocrit. *Fetal Ther* 1989;4(2-3):126-37.
- Giannina G, Moise KJ Jr, Dorman K. A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. *Fetal Diagn Ther* 1998;13(2):94-7.
- Moise KJ Jr. Intrauterine transfusion with red cells and platelets. *West J Med* 1993;159(3):318-24.
- Bowman JM. The management of Rh-Isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1978;52(1):1-16.
- Dodd JM, Windrim RC, van Kamp IL. Techniques of intrauterine fetal transfusion for women with red-cell isoimmunisation for improving health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD007096.
- Lobato G, Sincini CS. Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276(6):595-9.
- Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G; Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1048-51.
- Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):161.e1-4.
- Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):211-5.
- Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E, Gougeul-Tesnière V, Cortey A, Soulié JC, et al. [Use of peak systolic velocity of the middle cerebral artery in the management of fetal anemia due to fetomaternal erythrocyte alloimmunization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(2):163-9.
- Trevett TN Jr, Dorman K, Lamvu G, Moise KJ Jr. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):478-82.
- Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337(1):22-6.
- Murphy MF, Waters AH, Doughty HA, Hambley H, Mibashan RS, Nicolaides K, et al. Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia--report of 15 affected pregnancies. *Transfus Med* 1994;4(4):281-92.
- Johnstone-Ayliffe C, Prior T, Ong C, Regan F, Kumar S. Early procedure-related complications of fetal blood sampling and intrauterine transfusion for fetal anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(4):458-62.
- Ermiş H, İbrahimoğlu L, Yüksel A. [The reverse of hidrops in severe immun hydrops fetalis and fetal prognosis]. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1994;4(4):253-9.
- Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et al.; LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):141.e1-8.