



**Konu Yazarı**

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin  
Mete TANIR

**Yazışma adresi**

Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı  
26480, ESKİŞEHİR

**RH**  
**ALLOİMMÜNİZASYONU**

**İ**lk defa 1940 yılında, Landsteiner ve Wiener, rhesus maymunlarına karşı oluşturulan tavşan serumunun, insan serum örneklerinin % 85'ini aglütine ettiğini bulmuşlar ve bu seruma 'Rh faktör' veya 'Coombs serumu' adı verilmiştir. Aglütine olan eritrositler, Rh (+) olarak tanımlanmıştır. Bu buluşun ardından Rh kan grupları tanımlanmış ve değişik adlarla sınıflandırılmıştır. Bugün için Rh antijeni: C, c, D, E ve e olarak adlandırılır. Fisher ve Race, bu antijenlerin 3 farklı antijenik yapı her iki gen allelinde olduğunu belirtmişlerdir.(DE/cde, CDe/Cde, Cde/cDe..)(1,2).

Rh antijeni 1 nolu kromozomun kısa kolunda gösterilmiştir. Rh antijenleri, membran üzerinde iç kısımda, Kell, Duffy gibi diğer glikoprotein yapıda antijenler, membranın dış kısmına doğru uzanmaktadır. Bu özellik, immün cevap açısından önemli bir noktadır. Fertilizasyondan itibaren 30.günde fetal Rh antijenleri saptanmaktadır. Bu nedenle, fetal eritrositler gebelik 6 haftayı geçtikten sonra maternal alloimmünizasyona neden olabilir.

Embriyonik dönemde, Rh antijeni, eritrositlerden, en erken 38.günde görülmektedir. Rh antijeni hücre membranında bulunan bir tür lipoproteindir. Görevi: hücre membranında proton veya katyon pompası gibi geçen solüt miktarını düzenler. Membran içi ATP'az ile etkileşimde bulunur. Hücre membran stabilitesini sağlar. Rh antijeni pozitif kişilerin yaklaşık % 45' i bu antijen için homozigot; %55'i ise heterozigottur. Bu oranlar, özellikle Rh (-) bir kadının eşi yönünden önemlidir (paternal zigosite). Rh (+) bir baba, daha önceden

Rh (-) çocukları varsa, heterozigottur. Şimdiki gebelikte fetusun Rh (+) olma şansı %50'dir. Ama Rh (+) bir babanın daha önceden Rh (-) bir çocuğu yoksa, paternal zigosite tayini yapılmalıdır. Eğer baba homozigot ise, fetus Rh (+) olarak doğacaktır. Paternal zigosite tayininde, amniyosentez ile alınan fetal hücreler, D antijeni yönünden PCR tekniği ile değerlendirilir ve, babanın Rh yapısına uygun PCR primer problemleri ile fetal DNA'ya bakılır.

Rh alloimmünizasyonu için şu şartlar sağlanmalıdır: 1. Fetus, Rh +, anne Rh (-) olmalıdır, 2. Yeterli immün yanıt oluşturacak miktarda Rh (+) eritrosit anne dolaşımında olmalıdır, 3. Anne, D antijeni taşıyan eritrosit hücrelerine anti-D serumu oluşturabilecek immün yanıt verebilmelidir.

Yaklaşık ABO kan grubu uyumlu, Rh(-) kadınların %16'sı ilk gebeliklerde, duyarlı hale gelmektedir. Bu olguların %2 si ilk gebelikleri sırasında ; %7'si, doğumu takiben 6 ay içinde; %7'si de, ikinci gebeliklerinde immün yanıt oluşturmaktadır. ABO uyumsuzluğu olan Rh alloimmün olgularda, Rh sensitizasyon hızı % 1-2 civarındadır. ABO

uyumsuzluğunda, intravasküler hemoliz (C3 komplemen aktivasyonu) ile D antijeni taşıyan eritrositler, fetal retikuloendotelial sisteme (RES) ulaşmadan, hemolize uğramaktadır. D (+) eritrositlerdeki D antijeni, miktar ve nitelik açısından 5 farklı tipe ayrılır:

**1. Common D antijeni:** Tüm epitoplari mevcut D antijenidir. **2. Zayıf D ve DU antijeni:** D antijen miktarı azalmıştır. **3. Parsiyel D antijeni:** D antijeninin bazı epitoplari bulunmaktadır. **4. Parsiyel zayıf D antijeni:** Parsiyel D sayı olarak az oranda görülür.**5.Yüksek D antijeni:** Normal D antijeni yüksek oranda kromozomal yapı içinde bulunmaktadır<sup>(3)</sup>.

Zayıf D veya Du antijene sahip kadınlar, Rh-D+ olarak görülmelidir. D profilaksisine gerek yoktur. Fakat, DU antijeni taşıyan fetuslarda, anne Rh (-) ise, anti-D immünoprofilaksisi yapılmalıdır. Parsiyel D antijeni taşıyan olgularda, Rh/Rh alloimmünizasyonu görülmektedir. Fenotip Rh +'dir. Bu olgular, Rh (-) gibi görülmeli ve bu gruplara anti-D IG uygulanmalıdır.

Rh alloimmünizasyonunda, ilk temasta (feto-maternal kanama), maternal primer immün yanıt zayıftır. Ig M yapısında ( 19S Ig, 900.000 kD) antikor oluşur ve plasentayı geçmez. Sekonder immün yanıt ise daha hızlı, ve az miktarda eritrosit miktarı ile gerçekleşir. Ig G (7S Ig, 160.000 kD: Ig G1, IgG2, IgG3) yapısında antikorlar oluşur. Bu antikorlar plasentadan geçer ve fetal hemolize neden olmaktadır. Bu immün yanıtta hafıza B hücreleri, antikor yanıtında önemli rol oynamaktadır. Bununla beraber, Rh (-) antijene sahip annelerin, yaklaşık %30'unda immünolojik yanıt oluşmamaktadır (non-responders). D antijen taşımayan bir olgunun immün yanıt oluşturması etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler sırasıyla: 1. Fetomaternal kanamanın büyüklüğü, 2. ABO uyumsuzluğu durumu, 3. Rh antijen tipi ve gen dozağı ve antijenin membran üzerindeki yeri, 3. Maternal HLA durumu (HLA-DQB1 allel taşıyanlarda anti-D daha fazla oranda salınır), 4. Fetal seks (D + fetuslara karşı daha fazla immünolojik yanıt oluşur) 5. Oluşan Ig G antikor tipi ( IgG3 daha potentdir), 6. Ig G glikolizasyon derecesi ( Ig G stabilizasyonu açısından) 7. Antikor konsantrasyonu, 8. FcgR polimorfizmi, 9. İnhibitör antikorların varlığı ve, 10. Antikor özgünlüğü'dür.

### İmmünizasyon patofizyolojisi

Rh (-) annenin oluşturduğu, özellikle sekonder yanıt sonrası, Ig G ve özellikle de Ig G3 antikorları plasentadan

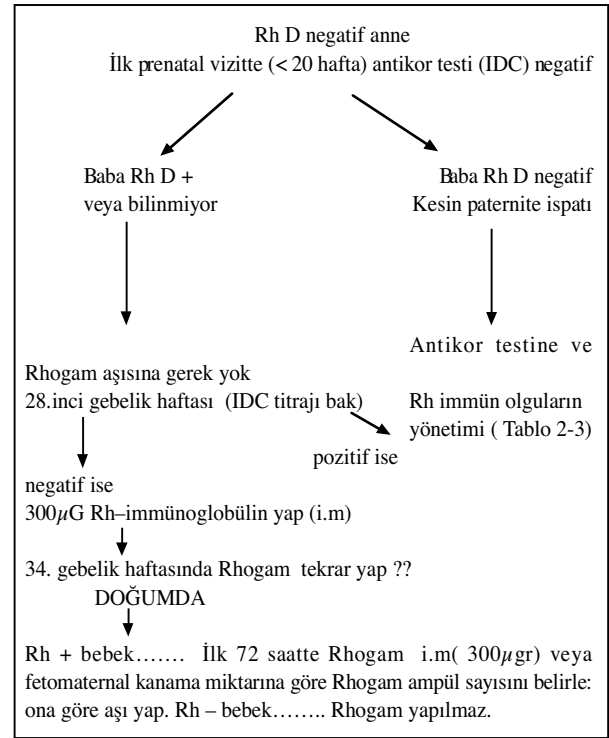
geçerek, fetal D + antijenler sahip eritrositlere yapışıp, aglütine olmalarına ve hemolize neden olmaktadır. Oluşan hemoliz fetal anemiye neden olmakta ve fetal RES'in aktivasyonuna neden olmaktadır. Anemi nedeni ile oluşan, doku hipoksisi, asidoz nedeni ile, gerek medüller, gerekse ekstramedüller (dalak, karaciğer) hematopoiez artmaktadır. Kalp hiperdinamik kan döngüsü nedeniyle bir süre sonra yüklenme belirtili göstermekte ve kardiyomegali gelişmektedir. Hemolizin ilk devreleri oluşan asidoz, 2,3 difosfoliserat miktarında artış ile kompanse edilmektedir. Bunun sonucunda hepatosplenomegali ve portal hipertansiyon gelişmektedir. Azalmış hepatik protein sentezi ve intravasküler koloidal basınç, fetal asit, skalp ödemi, hidrotoraks, plasentomegali ve immün hidrops fetalis tablosuna neden olmaktadır. Eritrosit yıkımı ile ortaya çıkan Hem ürünleri de osmotik etki yaratarak, ve ayrıca artmış kan döngüsü, glomerüler filtrasyon hızında artırarak, polihidramnios oluşumuna neden olmaktadır. Plasentomegali bir süre sonra, uteroplental kan akımının azalmasına neden olmaktadır.

### İmmün yanı telişmemiş (sensitize olmamış), Rh (-) gebeliklerde Klinik Yönetim

İlk prenatal vizite (< 20. hafta), kan grubu mutlaka bakılmalıdır. Rh (-) annelere, başlangıçta indirek Coomb testi (IDC) uygulanmalıdır. Bu test ile, maternal kanda, fetal eritrositlere karşı oluşan antikor miktarı titrajı cinsinden belirlenmektedir. Sıvı bazlı aglütinasyon tekniği veya enzimatik yolla anti-D titrajı ölçülebilmektedir. IDC negatif olan olgular 28. gebelik haftasına kadar izlenir. 28. gebelik haftasında, 300mg anti-D immünoglobülin ile antenatal profilaksi yapılmalıdır. Bu konuda değişik görüşler olmakla birlikte, 34. gebelik haftasında tekrarlanması önerilen anti-D Ig, pratikte önerilmemektedir (Tablo I). Doğum sonrasında, ilk 72 saat içinde Rho-gam, Rh + bebek doğuran anneler, 300mgr dozla ,im olarak yapılır. İlk 72 saat önemli olmakla birlikte, 14-28. güne kadar yapılabildiği belirtilmektedir. Doğum sırasında olan aşırı kanama durumlarında, tek doz Rhogam profilaksisi yeterli olmamaktadır. Bu durumda, Kleihauer-Betke testi (K-B test) ile, anne kanında, fetal eritrosit miktarı hesaplanır. Asidik ortamda, HbF taşıyan mor renkte olan hücreleri anne eritrositlerin-den hücrelerden ayrılır. Hücreler sayılarak, aşağıdaki formül ile eritrosit hacmi belirlenir. Bu formül ile hesaplanan kan hacmi kadar Rhogam ampül sayısı belirlenmektedir. Bu arada, talasemi, orak hücreli anemi, aplastik anemilerde de yanlış pozitif sonuçlar olabilmektedir. Hb F ayrıca normal olguların % 2'side de persiste

edebilmektedir. Bu nedenle, K-B testinin yorumu dikkatli olarak yapılmalıdır. Genellikle, 300mgr anti D Ig'ni, 30 cc fetal kan veya 15 cc fetal eritrosit kaybını dengelemektedir. Hesaplanan miktar kadar ampül sayısı belirlenmelidir. Bununla birlikte Rh (-) kadınlarda, değişik cerrahi işlemler sonucunda uygulanacak Rhogam dozları da belirtilmektedir (ACOG 1999). İlk trimester düşüklerde fetomaternal kanama oranı <0.1 ml altında bulunmuştur. Rh alloimmünizasyonu için gerekli kan miktarının 0.1 ml olduğu tahmin edilmektedir.

**Tablo I:** Rh negatif, immünize olmamış gebeliklerde klinik yönetim akış şeması



**Cerrahi işlemler ve sonrasında yapılması gerekli Rhogam dozları**

Endikasyon	Dozaj (mgr)
İlk trimester düşük	50
Ektopik gebelik (ilk 12 hafta)	50
Ektopik gebelik (>12 hafta)	300
İlk trimester düşük tehdidi	50
Molar gebelik	50
İlk trimester indüklenmi düşük	50
İndüklenmiş 2. trimester düşük	300
I fetal ölüm (>10 hafta)	300
Amniosentez	300
CV	50
Tüp ligasyonu	?
Eksternal sefalik versiyon	300
Ablasyo/previa	300
Abdominal travma	300
Nedeni bilinmeyen vajinal kanama (2. ve 3. trim)	300

Genelde, fetomaternal kanamanın büyüklüğüne göre, her 1 ml fetal kan hacmi kadar 10 mg anti-D Ig yapılması önerilmektedir. Rhogam profilaksisi ile, ekzojen olarak verilen anti-D, D antijeni taşıyan fetal hücreler bağlanarak, dalak ve karaciğerden eliminasyonunu hızlandırmaktadır. Bu sayede, hafız B hücrelerinin uyarılmasını ve ilk immün yanıtın engellenmesini önlemektedir<sup>(2)</sup>. Bu olay sırasında, anti-D'ye bağlı fetal hücre kompleksinden kaynaklı sitokin cevap ile, bu inhibisyonun gerçekleştiği düşünülmektedir (santral inhibisyon).

IDC testi (+) olduktan sonra anti-D vermenin hiçbir anlamı yoktur. Yoğun fetomaternal kanama sonrası, öncesinde Rh (-) olan bir annenin kan grubunu Rh (+) olduğunu görebiliriz. Bu da yoğun bir fetomaternal kanamaya işaret etmektedir. Bu durumda anti-D yapılmalıdır (K-B test sonucuna göre doz ayarlanır). Yenidoğan kan grubu Rh (-) ise anti-D yapılmaz. Yenidoğana anti-D yapılması hiçbir zaman endike değildir. Annenin kan grubunun doğru tanımlanmaması, Anne Rh geninde olan varyasyonlar (Rh partial null fenomeni, D- /D--, C ve E lokusu yok, anti C ve anti-E antikor +) (3,4), fetomaternal kanamanın miktarının belirlenip uygun dozda anti-D yapılmaması (yetersiz doz), soğuk zincire ait sıkıntılar, Rhogam'ın 3. dünya ülkelerinde zor temin edilmesi, ve ilk gebeliklerde sensitizasyon (örneğin, grandmother teorisi) anti-D profilaksisinin başarısızlık nedenlerindedir.

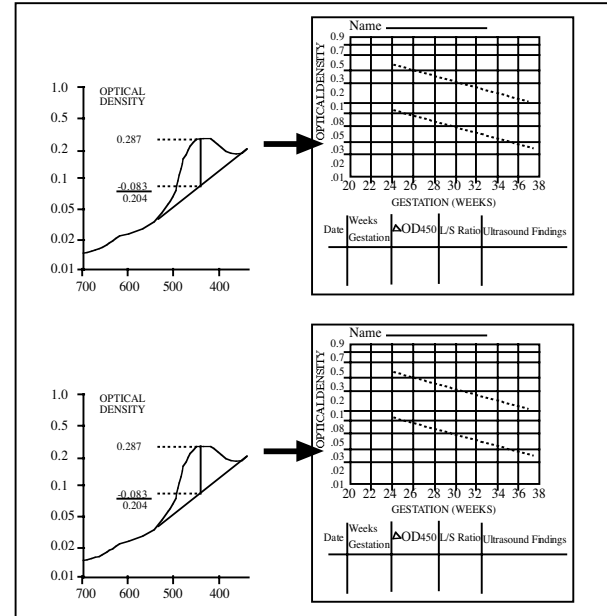
### Rh sensitizasyonu gelişmiş gebelikler izlem ve fetal değerlendirme

Daha önceki gebelilerinde hidropik bebek öyküsü varsa, endeks gebelikte kordosentez, en erken fetal ölümden, fetal transfüzyondan veya önceki gebelikte etkilenmiş bebek doğum haftasından 10 hafta önce planlanmalıdır<sup>(5)</sup>.

İlk kez sensitize olan gebeliklerde, IDC titraj, amniyosentez kararı belirlemektedir. IDC değeri  $\geq 1:16$  (bazı merkezlerde 1:8 kabul edilir) olan gebeliklerde amniyosentez ile amniyon sıvısının değerlendirilmesi gereklidir. Bunu yanında, her zaman antiglobülin titrajı ile fetal etkilenme aynı oranda korelasyon göstermeyebilir. Düşük titrajlarda fetal hemoliz şiddetli iken, yüksek titrajlarda fetus etkilenmeyebilir. Bu nedenle, anti-D antikorlarının kantitatif ölçümü (IU/ml cinsinden,  $\geq 15$  IU/ml anti-D konsantrasyonu yüksek kabul edilir) veya K-lenfosit monosit-antikor bağımlı sitotoksik hücre testleri (K-ADCC veya M-ADCC), monosit monolayer (MMA) çalışmaları veya kemilüminesans testi (CLT)

gibi sensitize fetal hücrelerle monosit ilişkisini direk gösteren hücresel çalışmalar hastalığın şiddetini daha iyi göstermektedir<sup>(6)</sup>. Fetal hemoliz sonuz açığa çıkan bilirubin, fetal pulmoner ve trakeal salgılarda, membran ve umbilikal kordondan difüzyon yolu ile, amniyon sıvına geçer. Semilogaritmik bir çizimde, normal amniyotik sıvı optik dansite eğrisi, 525 nm ile 375 nm arası, lineerdir. Bilirubin 450 nm'de optik dansite sapmasına neden olur. Bu sapmanın miktarı (DOD450), hemoliz derecesini belirlemektedir. Bu sapma derecesi ile olgular 3 farklı zone'a ayrılmaktadır. Etkilenmemiş veya hafif etkilenen olgular zone I 'de; aşırı etkilenen olgularda, zone III 'de yer alırlar (Şekil I).

Şekil 1: Liley ve Queenan eğrileri ile belirlenmiş amniyon sıvısı DOD450 değerleri ve zone bölgeleri



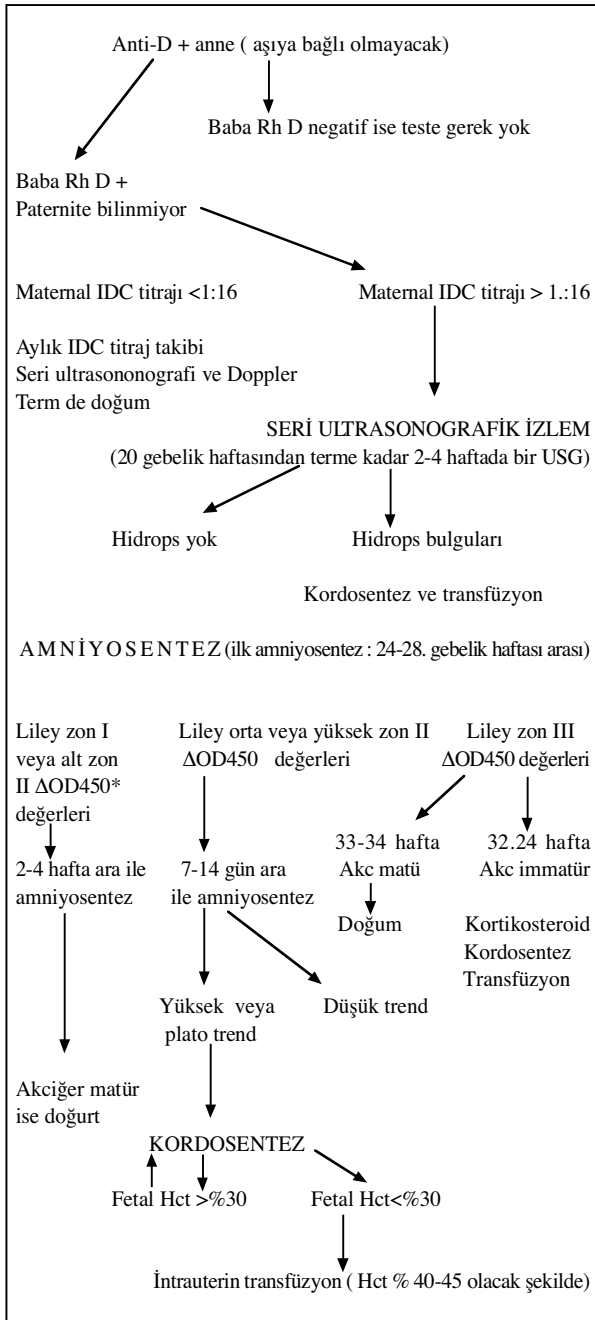
Tek optik dansite ölçümleri, fetal durumu öngörmede yetersiz kalmaktadır. Bunun yanında, özellikle erken ikinci trimester döneminde (< 26. hafta) Liley eğrisini kullanmak mümkün değildir. Bu nedenle, 20. gebelik haftasından başlayan, Queenan eğrisi ile, erken gebelik haftalarında da optik dansite deviasyonunu değerlendirmek mümkündür.

Liley eğrisine göre üst zone II ve zone III bölgelerine düşen olgularda, transfüzyon endikasyonu bulunmaktadır (Tablo II). Amniyosentezin, zonlara göre, ne kadar sıklıkla yapılması gerektiği Tablo II'de gösterilmiştir.

Ultrasonografi ile hidropik değişiklikleri saptamak mümkündür. (plasentomegali, çift cidarlı bağırsak, pleval effüzyon, asit, kardiyomegali, hepatosplenomegali, artmış

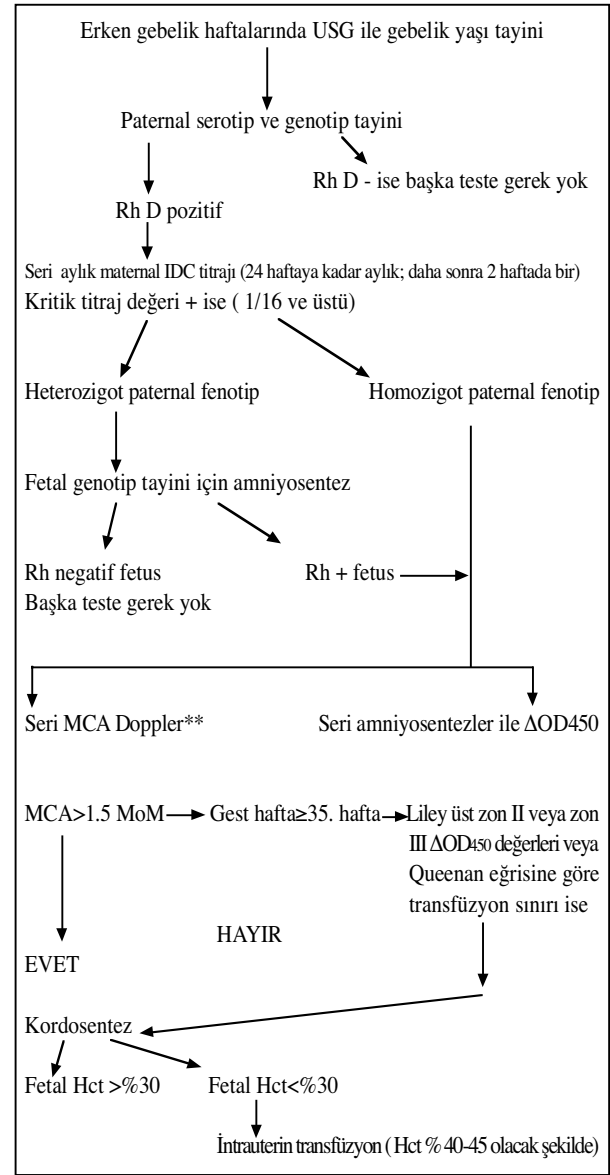
umbilikal ven çapı gibi). Fakat yapılan çalışmalar sonucu, bu görüntülerin fetal anemi ve asidozu öngörme güçlerinin düşük olduğu yönündedir. Hidrops dışındaki diğer ultrason bulgularının hafif anemiyi, şiddetli anemiden ayırım güzü zayıftır. Ultrasonografi yanında Doppler ölçümleri ile de, transfüzyon zamanını saptamak mümkündür. Desendan aorta, orta serebral arter, splenik arter pik sistolik hız ölçümleri (MoM cinsinden), fetal anemiye bağlı hızlı kan döngüsünü, indirek olarak, öngörebilmektedir<sup>(7,8,9)</sup>.

**Tablo II:** Rh sensitize ilk gebeliklerde klinik yönetim akış şeması



\* 450 nm'de optik dansitometre sapma değerleri

**Tablo III:** Rh alloimmünizasyonunda güncel klinik yönetim akış diyagramı\*



\*5 Moise KJ. Management of rhesus alloimmunisation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;100(3):600-611.

\*\* MCA: orta serebral arter pik sistolik hız MoM (multiple of median) değeri 35. gebelik haftasına kadar 1-2 haftada bir tekrarlanır. 35. gebelik haftası üstü yanlış pozitiflik hızı yüksektir. Bu haftadan sonra seri amniyosentezlere daha iyi sonuçlar vermektedir.

Yine yapılan çalışmalarda, yüksek pik sistolik hıza sahip olgularda, transfüzyon kararı, amniyosentez veya kordosentez gibi invazif teste gerek kalmadan öngörebilmektedir (Tablo III). Anemik olan ve olmayan fetüsler, kordosentez ile değerlendirilip, asit-baz dengesi değerlendirildiğinde, Doppler ölçümleri arasında çakışmalar olduğu ve fetal asidozu öngörme gücünün zayıf olduğu bildirilmektedir.

Fetal asidozu ve anemiyi en iyi değerlendirecek

yöntem, fetal kan örneklemevidir ve genellikle kordosentez ile yapılmaktadır. Fetus anemiye, artmış kardiyak debi ve artmış eritropoiesis cevabı verir. Fetal kanda artmış retikülosit miktarı, ekstramedüller ve medüller hematopoiesisin bir göstergesidir. Fetal retikülosit sayısı > % 95 persentil ise, fetal Hb defisiti 2 gram ve üstündedir. Fetal Hb defisiti 2 gr/dl ve üstü (2 SD) olan olgular hafif fetal anemi; Hb defisiti 2-7 gr/dl olan olgular, orta derecede fetal anemi; Hb defisiti > 7 gr /dl olan olgularda, şiddetli fetal anemi ve hidrops bulguları görülmektedir. Fetal kanda hepatik orijinli eritroblastların artışı (eritroblastosis) ise, ekstramedüller hematopoiesisi gösterir. Serum eritropoietin değeri ise, hafif anemilerde yükselmez. Sadece, orta ve ileri derece anemide, doku oksijenizasyonu korunmadığı için, eritropoietin sentezi de artmaktadır. Fetal anemi gelişmeden, fetal serumda bilirübin düzeyleri de artmış olarak tespit edilir.

Kordosentez sonucunda fetal kayıp riski % 0.5 ila %2 arasında değişmektedir. Eş zamanda, fetal Hb değeri hesaplandıktan sonra intrauterin transfüzyonda yapılmaktadır. Genellikle, umbilikal kordun plasentaya girdiği yer tercih edilir. Ama, serbest umbilikal kord veya umbilikal venin intrahepatik kısmından da intravasküler transfüzyon yapılmaktadır. Genellikle tercih edilen transfüzyon yolu intravasküler transfüzyondur. İntraperitoneal (IP) kan transfüzyonu ise, hidrops bulguları gelişmemiş anemik fetuslarda uygulanmaktadır. IP transfüzyonda, verilen kan miktarı (gestasyonel hafta-20) x 10 ml formülü ile verilmektedir. 20. gebelik haftasının üstü olgularda verilen toplam miktarın yaklaşık %10u ilk 24 saatte subdiyafagmatik venler aracılığı ile emilir. Tamamı ise 7-10 gün içinde emilmektedir. IP uygulaması, intravasküler uygulama ile kombine olarak da verilebilir. Pratikte, iv transfüzyon sonrası hedeflenen Hct değeri %40-45 olmalıdır. Hct değeri transfüzyondan sonra günlük %1, Hb değeri ise 0.2 gr/dl/gün düşüş göstermektedir. 2-3 hafta aralarla transfüzyon intravasküler transfüzyon tekrarlanmalıdır. O Rh (-), CMV enfeksiyonu taraması (-), lökositten fakir, %75-85 Hct değerine sahip kan hazırlığı yapılmalıdır. Donör kanı olarak annenin kendi kanında kullanılabilir. Bu son durumun avantajları: 1. Yabancı dönör kan ile temas sonucunda yeni Rh antijenlerine ve minör antijenlere karşı duyarlılık önlenmektedir, 2. Tekrarlayan maternal kan transfüzyonları, Fe ve folik asit desteği ile birlikte yapılır, 3. Tekrarlayan maternal kan transfüzyonları ile, donör kan hücrelerinin yarı ömrü uzamakta, maternal retikülositoz artmaktadır. Bu durum da, sonra planlanacak transfüzyon

sayısını azaltmaktadır. Ancak, anne kanı kullanılacaksa, dolaşımdaki anti-D antikorları, dolaşımdan temizlendikten sonra transfüzyon yapılmalıdır.

Özetle, seri amniyotik sıvı DOD450 değerleri, Liley eğrisi üst zone II ve üstü bölgelerde düşüyorsa, fetal kan örnekleme sonucu orta veya ciddi derecede Hb defisiti olan olgular (>7 gr/dl), Ultrasonografi ile hidrops bulguları olan olgular, Doppler USG ile, orta serebral arter, splenik arter ve diğer arterlerde yüksek pik sistolik hız ölçümleri olan olgular, transfüzyon endikasyonunu oluşturmaktadır. Non-hidropik anemik fetuslarda, IP ve intravasküler transfüzyonun perinatal yaşamı artırma yüzdeleri birbirine eşittir (%80-100). Fakat, hidropik fetuslarda, perinatal yaşam yüzdesi intravasküler transfüzyonlarda (%83-100), IP'e göre (%60-70) daha yüksektir. İntravasküler transfüzyon için toplam kan miktarı, değişik formüllerle hesaplanmaktadır. Birkaç transfüzyon sonrası hidrops bulguları kaybolmaktadır. Plasentomegali, hidropsun en son düzelen bulgusudur. IP veya intravasküler transfüzyon komplikasyonları olarak : kardiyak tamponad, fetal kayıp, enfeksiyon, preterm eylem, intraamniyotik kanama görülmektedir.

Hafif etkilenme olan olgularda, 37-38. gebelik haftalarında, fetal akciğer matürasyonu teyit edildikten sonra doğum indüksiyonuna gidilmelidir. Liley eğrisinde zon III'e giren ve şiddetli fetal anemisi olan < 34 gebelik haftası olgularında, akciğer matürasyonu yoksa, kordosentez ile fetal hematokrit (Hct) yükseltilmeli ve belli bir süre, Doppler USG ve fetal iyilik hali testleri (NST ve Biyofizik profil skoru) ve kortikosteroid sonrası akciğer matürasyon testi tekrarlanarak, doğum kararı alınmalıdır. Bu olgularda erken doğum kararının getireceği neonatal morbidite ve mortalite yanında, yapılacak kordosentez ve yakın izlemin de taşıdığı potansiyel riskler göz önüne alınarak klinik yönetim planı belirlenmelidir. Orta serebral arter pik sistolik hızı ölçümleri ile, tekrar kordosenteze gerek kalmadan, transfüzyon zamanını belirlemek ve transfüzyon sayısını azaltmak mümkündür. Bu konuda yapılan çalışmalarda, 35. gebelik haftasında kadar ölçümlerin, fetal anemiye bağlı hemodinamik değişiklikleri gösterebildiği ve yanlış pozitif sonuç vermediği yönündedir. 35. gebelik haftası ve üstü olgularda, amniyosentez veya direk kordosentez ile fetal kan örneği alımı ve asit baz dengesi ölçümüm değerlendirme uygun olmaktadır. Liley eğrisine göre zone III'teki veya üst zon II'deki 34 hafta üstü olgularda ise, akciğer matürasyonu sağlandıktan sonra, doğum yaptırılmalıdır.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %1.5 ile %2.5 arasında,

minör antijen sensitizasyonu görülmektedir. Minör antijen sensitizasyonu olarak ise, özellikle kan transfüzyonu öyküsü olan olgular etkilenmektedir. Ayrıca ırksal farklılıklarda söz konusudur. Minör, irregüler veya atipik antijenler Duffy, MNS, Lutheran, Kidd, Diego gibi antijenlerdir. Özellikle, Kell antijen sensitizasyonuna bağlı hemolitik hastalık sık oranda görülmekte olup, Rh immünizasyonundan farklı olarak, optik dansite ölçümleri fetal hemolizi iyi göstermemektedir. Doppler USG ölçümleri ve kordosentez bu olgularda daha iyi sonuçlar vermektedir. Ayrıca antijene özgü antikor titraji da yapılabilir. (anti-Kell, anti-M gibi) Yine Kell immünizasyonunun, Rh'dan bir başka farkı ise, kompleman aktivasyonu ve fetal eritropoiesisin baskılanması yolu ile fetal anemi yaratmasıdır. Gerçekte minor antijenlere karşı oluşan antikor cevabı, D antijenine karşı olduğundan, daha fazla orandadır.

Bunun yanında Rh antijen grubundan c ve E antijenlerine de bağlı da hemolitik hastalık gelişmektedir.

### **ABO uyumsuzluğu**

Tüm gebeliklerin %20'sinde görülmektedir. Özellikle O grubu annenin A1 ve B grubu fetusa karşı oluşturduğu bir olaydır. Anti-A ve Ig M antikorları, çoğunlukla Ig M yapısındadır. Bir kısmı Ig G yapısında olabilmektedir. Ig G'ler plasentadan geçmelerine rağmen, fetal etkilenme minimal olmaktadır. Eritrositlerin üzerinde az sayıda bulunmaları, tüm dokularda ABO antijenik yapının bulunması ve oluşan antikorların fetal dokulardaki A ve B antijenlerine bağlanması nedeni ile oluşan fetal anemimin hafif olmasını sağlar. Ayrıca, anti-A ve anti-B antikorları, fetal Rh antijenik yapısını değiştirerek veya hasara uğratarak, Rh antijen immünojenitesini azaltırlar (artmış Rh antijen kleransı). En önemli klinik belirtisi ilk 24 saat içinde başlıya sarılık ve hiperbilirubinemidir. Rh isoimmünizasyonun aksine, anemi ve kernikterus nadir olarak görülür. %50 oranında ilk doğumlarda görülmektedir. Direk Coombs testi zayıf pozitiflik gösterebilir. ABO uyumsuzluğunda neonatal tedavi, hiperbilirubinemi açısından, fototerapi (%10 oranında), gerekirse exchange transfüzyon olmaktadır.

### **SONUÇ**

Rh alloimmünizasyonu sıklığı günümüzde modern

tanı ve izlem metodları ve Rhogam profilaksisi ile azaltılmış ama halen önemli bir perinatal dönem sorunudur. Rh (-) bir kadına, antenatal dönemde 28. gebelik haftası ve doğumda ve fetomaternal kanama riski olan işlemler sonrası yapılan Rhogam aşılması ile risk düşürülmüştür. Son yıllarda, Doppler USG ölçümleri de, kordosentez ihtiyacını azaltmıştır. Gelecek yıllarda, intrauterin transfüzyonu yerini, paternal antijenlerle annenin desensitizasyonu ve immünoterapi alacaktır. Minör antijenlere karşı olan alloimmünizasyon unutulmamalı ve kordosentez/Doppler USG ile yakın perinatal takip ile optimal doğum zamanı belirlenmelidir. Özellikle, Kell antijeni ve M antijenine bağlı eritroblastosis fetalis tablosu görülmektedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Jackson M, Branch DW. Alloimmunisation in pregnancy. In : Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*. Philadelphia; Fourth Edition, Churchill Livingstone ;2002:893-929.
2. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunisation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;100(3):600-611.
3. Cannon M, Pierce R, Taber EB et al. Fatal hydrops fetalis caused by anti D in a mother with partial D. *Obstet Gynecol* 2003;102: 1143-1145.
4. Bush MC, Gaddipati S, Berkowitz R. Non invasive management of Rh partial null ( D-) to supplement management of Rh isoimmunisation. *Obstet Gynecol* 2003;102:1145-1148.
5. Moise KJ. Hemolytic Diseases of Newborn. In : Creasy RK, Resnik R, Iams JD (eds). *Maternal and Fetal Medicine. Principles and Practice*, Philadelphia, Fifth Edition, Saunders; 2004:537-561.
6. Hadley AG. Laboratory assays to determine the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. In: Hadley A and Soothill P (eds). *Alloimmune disorders of pregnancy*. Cambridge, Cambridge University Press; 2002:141-152.
7. Mari G, Detti L, Oz U, Zemmerma R et al. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002;99:589-593.
8. Detti L, Oz U, Inci G et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses from red cell alloimmunisation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1048-1051.
9. Deren O, Onderoglu L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management of fetal anemia. *Inyt J Gynaecol Obstet* 2002;101:26-30.