



İmmün hidrops fetalis olgularında intrauterin fetal transfüzyon: Ne zaman ve ne kadar etkili?

Emre Ekmekci¹, Emine Demirel²

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Şanlıurfa

²İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: İmmün fetal hidrops nedenli intrauterin fetal transfüzyon uygulanan olgularda perinatal ve neonatal sonuçları değerlendirmek ve işlem sonrası intrauterin fetal kayıpla ilişkili faktörleri saptamayı amaçladık.

Yöntem: Retrospektif olarak Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 13 ay süre içerisinde immün fetal hidrops tanısı ile intrauterin fetal transfüzyon yapılan olgular çalışmaya dahil edildi. Olgular hidrops bulgularının şiddetine göre sınıflandırıldı. İntrauterin fetal transfüzyon sonrası intrauterin fetal kayıp olan olgular; canlı devam eden olgulara kıyasla hidrops şiddeti, toplam transfüzyon sayısı, transfüzyona başlanılan gebelik haftası ve diğer ilişkili olabilecek faktörler açısından incelendi. İşleme bağlı diğer komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 11 immün fetal hidrops olgusu saptanmış olup, 8 olguya toplam 19 intrauterin fetal transfüzyon işlemi yapılmıştı. Sekiz olgudan 4 tanesinde işlem sonrası intrauterin fetal kayıp gerçekleşmiş olup 4 olguda canlı doğum olmuştu. İntrauterin fetal kayıp ile ilişkili primer faktör hidropsun geliştiği gebelik haftası olarak saptandı. İşlem sonrası bir olguda 31. gebelik haftasında spontan preterm doğum gerçekleşmiş olduğu görüldü.

Sonuç: İmmün nedenli fetal hidrops olgularında intrauterin fetal transfüzyonun başarılı olmasındaki ilişkili temel faktör fetal aneminin şiddeti olmakla birlikte, aneminin erken başladığı fetal hidrops olgularında fetal transfüzyonun başarısı düşmektedir. İlk intrauterin fetal transfüzyonun başarılı olması canlı doğuma ulaşabilme açısından en önemli prognostik faktördür.

Anahtar sözcükler: Fetal terapi, intrauterin transfüzyon, hidrops fetalis, eritrosit alloimmünizasyonu.

Abstract: Intrauterine fetal transfusion in cases with immune hydrops fetalis: when and how effective it is?

Objective: We aimed to assess perinatal and neonatal outcomes in cases who underwent intrauterine fetal transfusion due to immune fetal hydrops, and to determine the factors associated with intrauterine fetal loss.

Methods: The cases who underwent intrauterine fetal transfusion due to the diagnosis of immune fetal hydrops within 13 months at Şanlıurfa Training and Research Hospital were retrospectively included in the study. The cases were classified according to the severity of hydrops findings. The cases with intrauterine fetal loss after intrauterine fetal transfusion were examined in terms of hydrops severity, total transfusion number, the week of gestation when transfusion was initiated and other potential associated factors compared to the cases with live fetuses. Other procedure-related complications were evaluated.

Results: A total of 11 cases with immune fetal hydrops were found, and 8 cases underwent 19 intrauterine fetal transfusion procedures. Four of 8 cases had intrauterine fetal loss after the procedure, and 4 cases gave live birth. The week of gestation that hydrops developed was determined as the primary factor associated with intrauterine fetal loss. After the procedure, it was seen that one case had spontaneous preterm labor at 31 weeks of gestation.

Conclusion: While the primary factor for the success of intrauterine fetal transfusion in cases with immune-related fetal hydrops is the severity of fetal anemia, the success rate of fetal transfusion decreases in fetal hydrops cases with early-onset anemia. The first intrauterine fetal transfusion being successful is a significant prognostic factor in order to achieve live birth.

Keywords: Fetal therapy, intrauterine transfusion, hydrops fetalis, erythrocyte alloimmunization.

Yazışma adresi: Dr. Emre Ekmekci, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Şanlıurfa. e-posta: dr.ekmekci@hotmail.com

Geliş tarihi: 07 Temmuz 2018; **Kabul tarihi:** 10 Ağustos 2018

Bu yazının atf künyesi: Ekmekci E, Demirel E. Intrauterine fetal transfusion in cases with immune hydrops fetalis: when and how effective it is? Perinatal Journal 2018;26(2):97-101.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20180262008
doi:10.2399/prn.18.0262008
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

İntrauterin fetal transfüzyon için temel endikasyon eritrosit alloimmünizasyonuna bağlı gelişen fetal anemidir. Ayrıca Parvovirus B19 enfeksiyonu, fetomaternal hemoraji, ikizden ikize transfüzyon sendromu, fetal/plasental tümörler gibi daha nadir nedenlere bağlı da uygulanmaktadır.^[1] Rhesus D (RhD) taramasının ve immünprofilaksinin rutin uygulamaya girmiş olması ve sık uygulanmaya başlaması ile perinatal Rhesus hemolitik hastalığı belirgin olarak azalmıştır. Yine de yetersiz uygulama, tanımlanamayan fetomaternal hemoraji ve zamanlamada gecikmeler gibi nedenlerle hala önemli bir problem olmayı sürdürmektedir. Ayrıca RhD'ye bağlı alloimmünizasyonun azalması ile birlikte RhD dışı antijenlere bağlı fetal eritrosit alloimmünizasyonu daha da ön plana çıkmaktadır.^[2]

Hidrops fetalis, fetal yumuşak dokularda ve seröz kaviterlerde anormal sıvı birikimini ifade etmektedir. Non-immün hidrops fetalis, eritrosit alloimmünizasyonuna bağlı olmayan grubu tanımlamaktadır ve multipl fetal anatomik ve fonksiyonel nedenlere, genetik ve metabolik bozukluklara bağlı ortaya çıkabilir. Seröz kavitlerdeki sıvı birikimi fetal asit, fetal perikardiyal efüzyon ve fetal plevral efüzyon olarak tanımlanmaktadır. Cilt ödemi de hidrops olgularında geç ortaya çıkan tanımlayıcı bir bulgudur.^[3] Hidrops fetalis olgularına yaklaşımda en önemli nokta intrauterin müdahale ile tedavi edilebilecek bir tablo olup olmadığının tanımlanabilmesidir. Tedavi edilebilen olguların içerisinde en önemli kısmı fetal anemiye bağlı gelişen hidrops olguları oluşturmaktadır. Eritrositlerin fetüse transfüze edilmesi uygulanmakta olan intrauterin müdahaleler içerisinde en başarılı olanlarındandır. Gözlemsel birçok çalışmada gösterildiği üzere intrauterin fetal transfüzyon şiddetli anemik fetüslerde sağ kalımı belirgin şekilde artırmaktadır. Anemi şiddetli düzeye ulaşmadan daha erken aşamada uygulanan transfüzyonlar ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle riskli grup hastalarda hemoglobin yüzde 30'un altına indiğinde transfüzyon planlanabilir.^[4]

2000 yılında ilk olarak fetal aneminin non-invaziv olarak tespitinin bildirilmesinden bu yana orta serebral arter Doppler maksimum sistolik velositesi (MCA-PSV) risk altındaki fetüslerin takibinde kullanılmaktadır.^[5] Günümüzde tercih edilen yaklaşım risk altındaki hasta grubunun takibinde MCA-PSV 1.50 MOM ve

üzerinde olduğunda kordon kanı numunesi alınıp, fetal hemoglobinin iki standart sapmanın altında olması halinde ilk transfüzyona başlanmasıdır.

İntrauterin fetal transfüzyon fetal hemolitik hastalığın tedavisinde standart yönetim şeklidir ve gebelik sürecinde defalarca uygulama gerekebilmektedir. İşleme bağlı majör komplikasyonlar arasında preterm doğum, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, acil sezaryen doğum, fetal ve neonatal ölümdür. İşlem ilişkili fetal kayıp riski %1–3, işlem başına komplikasyon riski %9'dur.^[6,7]

Yöntem

Bu retrospektif çalışma Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nde yapılmış olup, Haziran 2017 ve Temmuz 2018 arasında eritrosit alloimmünizasyonuna bağlı gelişen fetal hidrops olguları çalışma grubu olarak alınmıştır. Kliniğimiz Türkiye'nin güneydoğusunda tersiyer bir merkez olup çevre illerden de refere edilen hastaları kabul eden, gerçekleştirilen yıllık 35.000–40.000 doğum sayısı ile yoğun bir merkezdir. Çalışmanın retrospektif şekli ve hastaların yönetiminde herhangi bir değişiklik oluşturmaması nedeni ile etik kurul onayı alınmamış olup hastalardan verilerin kullanımı ile ilgili onayı, bilgilendirilmiş işlem onayı esnasında alınmıştır. Medikal verilerin bilimsel çalışmalarda kullanımı ile ilgili hastane yönetiminden izin alınmıştır. Fetal hidropsun tanımlanması ultrasonografik bulgulara göre yapıldı. Sıralanan bulgulardan en az iki tanesinin varlığı hidrops olarak tanımlandı: Fetal asit, fetal perikardiyal efüzyon, fetal plevral efüzyon ve fetal cilt ödemi.

Hidropsun şiddeti ultrasonografik fetal bulgulara göre tanımlandı. Sadece iki boşlukta serbest sıvı birikimi saptanması halinde hafif, cilt altı ödem ile birlikte ya da değil, ikiden fazla boşlukta sıvı birikimi halinde ise şiddetli hidrops olarak tanımlandı. Hidropsun etiyolojisi olarak eritrosit alloimmünizasyonunun tanımlanmasında maternal indirekt Coombs testi pozitifliği ile birlikte MCA'da artmış velosite birlikteliğinin varlığına bakıldı. Ek olarak yapılan ilk fetal transfüzyon öncesinde alınan fetal kordon kanı numunesinde direkt Coombs testi bakılarak pozitifliğin görülmesi ile alloimmünizasyon doğrulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm fetüslere kordon kanı numunesinden fetal karyotip bakılarak anöploidiler dışlandı. Tüm transfüzyonlar literatürde daha önce tanımlandığı üzere intravasküler

transfüzyon olarak uygulandı,^[8] transfüze edilen eritrosit miktarı ilgili formüle göre hesaplandı (<http://perinatology.com/protocols/rhc.htm>). Tüm intrauterin transfüzyon işlemleri tek bir hekim tarafından gerçekleştirildi (EE). Tekrarlayan transfüzyonlarda ikinci transfüzyon on gün sonra, üçüncü ve dördüncü transfüzyonlar iki hafta sonra uygulandı, beşinci transfüzyon için üç hafta ara verildi. Tekrarlayan transfüzyonlar öncesinde MCA-PSV 1.32 MOM ve üzerinde olması kriter olarak alındı. Bu değer in altında olduğunda transfüzyon yapılmadı. Başka bir nedenle gebelik sonlandırılmadı ise 36. haftaya kadar takibe devam edilerek gebelik 36. haftada elektif olarak sonlandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravida, parite, tanı konulan gebelik haftası, transfüzyon öncesi ilk fetal hemoglobin düzeyleri, toplam transfüzyon sayıları ve uygulanan gebelik haftaları, transfüze edilen eritrosit miktarları, RhD ya da RhD dışı alloimmünizasyon bilgileri, doğum endikasyonları ve doğumun gerçekleştiği gestasyonel yaşları kaydedildi. Neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı bildirildi.

Bulgular

Bu süre içerisinde toplam 11 eritrosit alloimmünizasyonuna bağlı fetal hidrops olgusu saptanmış olup üç olgu intrauterin fetal transfüzyon işlemini kabul etmemiştir ve takipten çıkmıştır. Bir olgu ikiz gebelik, 10 olgu tekil gebelik idi. Ortalama maternal yaş 34 ± 4.2 (aralık: 24–43) idi. Sekiz tekil gebelik olgusuna toplam 20 intrauterin fetal transfüzyon işlemi uygulandı. Tanı anında ortalama gestasyonel yaş 25 ± 2 hafta idi. Sekiz olgudan altı tanesinde hidrops şiddetli iken iki olguda hafif düzeyde olup fetal serbest sıvı sadece abdominal ve perikardiyal alanda sınırlı idi. Sekiz hastanın iki tanesinde alloimmünizasyon anti-RhD antikorlarına bağlı iken, iki tanesinde non-RhD antikorlara bağlı idi. RhD dışı alloimmünizasyon olan bir olgu dışında tüm olgularda daha öncesine ait fetal hidrops öyküsü mevcuttu. Transfüzyon uygulanan sekiz olgudan dört tanesinde işlem sonrası ilk 24 saat içerisinde fetal kayıp gerçekleşmişti. Devam eden dört gebelikten üç tanesinde 36. haftada gebelik elektif olarak sonlandırıldı. Bir olgu gebeliğin 31. haftasında spontan preterm eylem nedeniyle sonlanmıştı. Çalışmaya dahil olan olguların tekrarlayan transfüzyonlardaki transfüze edilen eritrosit süspansiyonu miktarları, zamanlamaları ve takipleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. 31.

gebelik haftasında sonlanan gebelik haricinde diğer üç olguda neonatal exchange transfüzyon ihtiyacı olmamıştı. Canlı doğan bebeklerin doğum sonrası muayenesinde herhangi bir nörolojik morbidite saptanmadı.

Tartışma

Ultrasonografi eşliğinde yapılan intrauterin fetal transfüzyon eritrosit alloimmünizasyonuna bağlı fetal aneminin intrauterin yönetiminde altın standart tedavi yöntemidir. Uygun yaklaşım hidrops gelişmeden transfüzyona başlanması şeklinde olsa da hidrops geliştikten sonra uygulandığında da etkili olmaktadır.

Eritrosit alloimmünizasyonu nedeniyle yapılan fetal intrauterin transfüzyon için fetal sağkalım oranları geniş bir meta-analizde %80.5–93.5 olarak bildirilmiştir.^[1] Fetal hidrops nedeniyle intrauterin transfüzyon uygulanan 19 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede ise fetal sağkalım ortalama %68 (aralık: %50–91) olarak bildirilmiştir.^[9] Bizim çalışmamızda immün fetal hidrops nedeniyle intrauterin transfüzyon yapılan sekiz olgudan dördünde işlem sonrası ilk 24 saat içerisinde fetal kayıp gerçekleşmiş olup bizim serimizde fetal sağkalım %50 olarak saptanmıştır. Bizim serimizdeki olgu sayıları diğer bildirimlere göre daha sınırlı sayıda olsa da benzer sağkalım oranları saptanmıştır.

İlk transfüzyon sonrası devam eden gebeliklerin hepsinde canlı doğum gerçekleşmiştir. Bu, ilk intrauterin transfüzyon sonrası gebeliğin canlı devam etmesinin hidropik fetüslerin prognozu açısından çok önemli olduğunu göstermektedir. Devam eden gebeliklerde ortalama gebelik yaşı 26.2 ± 2.2 hafta iken transfüzyon sonrası fetal kayıp gerçekleşen olgularda 23.75 ± 0.5 hafta idi. Ayrıca fetal kayıp gerçekleşen olgularda transfüzyon öncesi ilk fetal hemoglobin düzeyleri ortalama 1.83 ± 0.43 g/dl iken canlı doğuma ulaşan gebeliklerde ilk fetal hemoglobin ortalama 5.7 ± 2.5 g/dl idi. Fetal aneminin şiddeti ile transfüzyon sonrası fetal sağkalım arasındaki negatif ilişki birçok çalışmada bildirilmiştir.^[10]

Fetal hidrops şiddeti göz önüne alındığında intrauterin fetal kaybedilen olguların tamamında hidrops şiddetli iken, canlı doğuma ulaşan dört fetüsten iki tanesinde şiddetli, iki tanesinde hafif şiddette hidrops mevcuttu. Hafif şiddette hidrops olgularında ilk fetal hemoglobin 5 g/dl üzerinde idi. Van Kamp ve ark., immün fetal hidrops nedeniyle intrauterin fetal transfüzyon yaptıkları olguları hidropsun şiddetine göre değerlendirmiştir. Şiddetli hidrops olgularında sağkalımı %55, hafif hidrops

Tablo 1. Intrauterin transfüzyon uygulanan olgulara ait tanımlayıcı veriler, işlem başına transfüze edilen eritrosit süspansiyonu miktarları, işlem öncesi ve sonrası fetal hemoglobin değerleri.

	Gebelik	Hidrops fetalis	Toplam IUT	İlk IUT (hafta)	IUT uygulanan gebelik yaşı (hafta)	Pre-IUT Hgb (gr/dl)	Post-IUT Hgb (gr/dl)	Transfüze edilen eritrosit süspansiyonu (cc)	Sonuç	RhD / RhD dışı alloimmunizasyon	Doğumda gestasyonel yaş (hafta)	
		Hidrops şiddeti										
Olgu 1	11	0	Şiddetli	5	28	28	3.89	10.4	70	Canlı	RhD dışı	36
						29	5.94	13.6	75			
						31	9.3	14.23	60			
						33	9.57	12.99	80			
						35	8.62	13.1	90			
Olgu 2	4	2	Hafif	4	23	23	5.07	15	28	Canlı	rhD	31
						25	5.92	11.32	35			
						28	4.5	12.42	58			
						31	5.03	11.93	70			
Olgu 3	5	0	Şiddetli	1	24	24	1.44	7.2	30	Ex	RhD dışı	24
Olgu 4	4	2	Şiddetli	5	27	27	4.37	11.6	50	Canlı	rhD	36
						29	5	11.36	80			
						32	6.2	12.69	90			
						34	8.14	14.9	100			
						36	8.03	13.98	115			
Olgu 5	4	1	Şiddetli	1	24	24	1.5	7.3	30	Ex	rhD	24
Olgu 6	3	0	Şiddetli	1	23	23	2.1	5.4	25	Ex	rhD	23
Olgu 7	6	2	Şiddetli	1	24	24	2.3	7.8	30	Ex	rhD	24
Olgu 8	4	1	Hafif	2	32	27	9.5	13.5	55	Canlı	rhD	35
						34	11.2	14.1	70			

Hgb: Hemoglobin; IUT: Intrauterin fetal transfüzyon.

olgularında %98 olarak bildirmiştir.^[6] Bizim çalışma grubumuzda bu kaniye varmak için veriler yetersiz olsa da hidropsun erken başlaması, şiddetli olması ile sonuçlanmakta ve sağkalımı olumsuz etkilediği görülmektedir.

Şiddetli aneminin ve fetal hidropsun intrauterin transfüzyonla düzeltilmesi sonrasında yenidoğanda nörolojik sekel ile sonuçlanabileceği yönündeki hipotezlere yönelik birkaç bildirilmiş olgu olmasına rağmen bu geniş çalışmalarla doğrulanmamıştır. Karşılaşılan olgulardaki tablo daha çok prematüriteye bağlanmıştır. Weisz ve ark., 40 hidropslu olgunun intrauterin transfüzyonla tedavisi sonrasında yenidoğanlarda nörolojik morbidite ile karşılaşmamışlardır.^[9] Bizim dört olgumuzda yenidoğan nörolojik muayenesi normaldi.

İntrauterin transfüzyon sonrası fetüsün canlı devam ettiği dört olgudan birinde dördüncü işlem sonrası spontan preterm eylem başlamıştır. Bunun dışında devam eden gebeliklerde işlem ilişkili ek komplikasyon izlenmedi. İşleme bağlı bildirilen majör komplikasyonlar 740 intraute-

rin transfüzyon uygulanmış bir çalışmada şiddetli fetal bradikardi, fetal ölüm ve preterm eylem, membran rüptürü ve intrauterin enfeksiyon şeklinde bildirilmiştir.^[11]

Çalışmanın retrospektif dizaynda olması ve hasta sayısının yetersizliği çalışmanın önde gelen kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç

İmmün fetal hidrops nedenli intrauterin fetal transfüzyon olgularında işlemin başarısında en önemli faktörün hidropsun başladığı gebelik haftası olduğu görülmektedir. Erken ikinci trimesterde başlamış hidrops olgularında fetal anemi daha derin olmakta ve intrauterin fetal transfüzyon sonrası fetal kayıp riski daha yüksektir. İlk transfüzyonun başarılı olmasının canlı bir doğuma ulaşabilme açısından en önemli prognostik faktör olduğu görülmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Lindenburg IT, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:263–71.
2. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol* 2005;42:169–78.
3. Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, Soothill P, Kyle P. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:726–30.
4. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:164–74.
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;342:9–14.
6. van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:668–73.
7. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1339–44.
8. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997;21:39–44.
9. Weisz B, Rosenbaum O, Chayen B, Peltz R, Feldman B, Lipitz S. Outcome of severely anaemic fetuses treated by intrauterine transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F201–4.
10. Guilbaud L, Garabedian C, Cortey A, Rakza T, Carbonne B, Houfflin-Debarge V. In utero treatment of severe fetal anemia resulting from fetomaternal red blood cell incompatibility: a comparison of simple transfusion and exchange transfusion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:85–8.
11. 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;192:171–7.