

## BALIKESIR MEDICAL JOURNAL

Klinik ve Ülke Verilerimiz Işığında Rhesus D Genotiplemesi ile Desteklenmiş Rhesus D Negatif Gebe İzlem Programı Uygulamanın Prosedür Spesifik Maliyet-Etkinlik Analizi  
*Procedure Specific Cost-Effectiveness Analysis of Implementing a Rhesus D Genotyping Targeted Rhesus D Negative Pregnancy Monitoring Program in Turkey*

Şule ÖZEL<sup>1</sup>, Serkan BODUR<sup>2</sup>, Yaprak ENGİN ÜSTÜN<sup>3</sup>

- 1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Ankara, Türkiye  
 2- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Ülkemiz şartlarında fetal RhD genotiplemesi ile hedeflenmiş antenatal anti-D profilaksi programı uygulamanın maliyet etkinliği ve uygulanabilirlik analizini yapmaktır.

**Materyal -Metot:** RhD genotiplemesi yolu ile hedeflenmiş antenatal anti-D profilaksi programı ile evrensel anti-D profilaksisi programlarını karşılaştırmak amacı ile ulusal perinatal istatistikler, yayınlanmış literatür, hastanemiz hasta kayıtları ve ulusal maliyet kaynakları gözden geçirilerek bir analiz modeli oluşturuldu.

**Bulgular:** RhD negatif gebelik oranı %10.1 ve bu gebeliklerdeki RhD negatif fetüs oranı %21.4 idi. Antenatal ve postnatal profilaksi programına katılım oranı sırası ile %26.3 ve %66.7 idi. Hastalarımızın %7'sinde sensitizasyon riskli olaylar nedeni ile ikiden fazla anti-D profilaksisi yapılmıştı. Anti-D immunglobulin (300µgr) birim maliyeti 295.2TL idi. Evrensel antenatal profilaksi programına ait 'Gebelik başına ortalama maliyet' 564,8TL idi. Bu maliyetin aşılmasını sağlayacak RhD geneotipleme birim maliyeti 52.4TL olarak belirlendi. Bu program yürütüldüğünde her yıl 551 (%0.38) hastanın yanlış negatiflik nedeniyle sensitizasyon riski yaratacak şekilde profilaksi programı dışında kalacağı ve 6328 (%4.37) hastanın ise yanlış pozitiflik nedeni ile gereksiz antenatal anti-D profilaksisi almasını gerekeceği belirlendi.

**Sonuç:** Antenatal RhD genotiplemesi, postpartum profilaksi programı ile birlikte uygulandığı tüm klinik seneryolar için ek maliyet oluşturmaktadır. Hem maliyeti azaltacak hasta sayısı ve oranının ülkemizde Avrupa ülkelerinden daha az olması hem de mevcut hasta popülasyonun daha çok postpartum profilaksi programına uygun hastane başvurularında bulunması nedeni ile ülkemizde profilaksi programına RhD geneotiplemesinin eklenmesinin maliyet etkin bir yaklaşım olmayacağını görüşüyoruz. Yine de bireysel hasta görüşmeleri esnasında RhD genotipleri yolu ile gereksiz anti-D profilaksisinden ve bu sayede işlemin getirebileceği çok düşük ihtimalli olası yan etkilerden kaçınılabileceği hususunda bilgilendirmede bulunmak da etik bir yaklaşım olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-D, Maliyet etkinliği, Ekstraselüler serbest fetal DNA. Genotipleme. RhD immünooglobulin.

## ABSTRACT

**Aim:** To analyze the feasibility of fetal Rhesus D (RhD) genotyping targeted antenatal anti-D prophylaxis program under the specific conditions of Turkey.

**Material and Method:** An analyzing method was built to compare the two prophylaxis programs by utilizing national perinatal statistics, published literature, hospital patient records and national cost resources.

**Results:** The incidence of RhD negative pregnancy and RhD negative fetus in those pregnancies, were 10.1% and 21.4%, respectively. The attendance rate of antenatal and postnatal prophylaxis programs were 26.3% and 66.7%, respectively and 7% of those patients required additional doses. The average cost of anti-D immunoglobulin was 77.7 US\$. The average per pregnancy cost of universal antenatal prophylaxis program was 148.6 US\$. The individual cost of RhD gene genotyping shouldn't be exceeding 13.7 US\$ not to increase expenditure. In the case of program implementation; 551 (0.38%) patients would be falsely excluded and additional 6328 (4.37%) patients had to receive unnecessary prophylaxis each year.

**Conclusion:** Antenatal RhD genotyping is bearing additional cost in all clinical scenarios when followed by postpartum prophylaxis. The implementation of RhD genotyping targeted anti-D prophylaxis program in Turkey would not be a cost-effective approach, due to the facts that the number and proportion of patients who cause cost reduction were found to be far more lower than European countries and that the existing patient population is mostly applying to hospitals appropriate for postpartum prophylaxis. However, it would be an ethical approach to inform patients at the individual level about the potential benefits of antenatal RhD genotyping.

**Keywords:** Anti-D, Cost-effectiveness, Extracellular free fetal DNA, Genotyping, RhD immunoglobulin,

Kabul Tarihi: 24-03-2018

Sorumlu Yazar: Serkan Bodur

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara, Türkiye  
 Tel: + 905336379313

E-Mail: drserkanbodur@gmail.com

## Giriş

Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (FYHH), fetal eritroist yüzey antijenlerine karşı oluşmuş IgG vasfındaki antikorlarının plasentayı geçerek fetal eritroid seri hücrelerini yıkıma uğratmasıdır. Maternal IgG vasfında oluşan bu antikorlardan en sık karşılaşılanı Rhesus D (RhD) antijenine karşı oluşan antikorlardır ve oluşturdukları FYHH ise hafif fetal anemiden ölümlü sonuçlanabilen eritroblastoz fetalis kadar değişen bir spektrumda gerçekleşebilir (1). Tüm dünya genelinde özellikle 1968 sonrası dönemde postnatal anti-RhD immunglobulin profilaksisi programlarının devreye girmesi ile RhD negatif gebelerde meydana gelen alloimmunizasyon hızı program öncesi tespit edilen %12-16'lar'dan %0.8-1.5'a kadar geriletilmiştir (2). Her ne kadar en yüksek alloimmunizasyon ihtimali doğumda oluşsa da özellikle gebelik haftası ilerledikçe daha sıkça karşılaşılan sessiz fetomaternal kan temasları nedeni ile de fark edilmeyen bir şekilde alloimmunizasyon gelişebilmektedir (3). Ulaşılan düşük alloimmunizasyon oranlarına rağmen profilaksi programlarının antenatal dönemi de içerecek şekilde genişletilmesi neticesinde, randomize çalışma sonuçlarını değerlendiren sistematik analiz verilere göre alloimmunizasyon oranı %1.0'den %0.2'ye (4) ve non-randomize çalışmaların sonuçlarını değerlendiren bir meta-analiz verilerine göre ise %0,9'dan%0,3'e kadar azaltılabilmektedir (5).

Yine günümüzde, özellikle son yıllardaki non-invaziv hücre dışı serbest DNA tayini yani non-invaziv prenatal tanı testlerinde (NIPT) meydana gelen gelişmeler sonucunda artık gebelik esnasında bebeğin RhD pozitif olup olmadığı belirlenebilmektedir. Bu sayede ise anti-D immunglobulin hedeflenmiş bir şekilde sadece RhD pozitif fetüs taşıdığı belirlenen hastalara uygulanabilmektedir (6, 7). Literatürde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile anne kanından invaziv olmayan bir şekilde hücre dışı serbest fetal DNA parçacıkları elde edilerek fetal RhD genotiplendirmesinin yüksek doğruluk ve güvenilirlikle yapılabildiği pek çok kez gösterilmiştir (8, 9). Bu tiplendirme 1. Kromozomda yerleşmiş olan RhD geninin çeşitli

exon bölgelerini hedef alınarak maternal RhD negatif plasmada elde edilen fetal RhD gen kopyalarının tespit edilmesi yolu ile RhD pozitif fetüs varlığının onaylanması prensibine dayanmaktadır.

Hali hazırda, RhD negatif kadınlara ait gebeliklerin yönetiminde NIPT yöntemi ile RhD genotiplenmesi yapılmasının sağlık ekonomisi açısından etkinliğini değerlendiren altı ayrı çalışma bulunmaktadır (10-15). Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere deneyimlerini aktaran çalışmalarda RhD negatif gebeliklerin yönetiminde anne kanında NIPT ile fetal RhD genotiplenmesi yaparak sadece hedeflenmiş hasta gruplarında anti-D profilaksisi yapmak maliyet etkin bir yöntem olarak değerlendirilmemiştir (11, 12). Ancak, Kanada, Norveç ve İsveç deneyimlerine göre ise tam tersi olarak maliyet tasarrufu sağlayan etkin bir yöntem olarak değerlendirilmiştir (13-15). Yine aynı amaçla dizayn edilmesine rağmen Fransız deneyimlerinin analizin yapıldığı bir pilot çalışmada ise konunun ekonomi olarak maliyet etkinliğinin yapılmaması gerektiği bunun yerine sadece etik değerler açısından değerlendirilmesi gereken bir konu olduğu vurgulanarak çalışma sonuçlandırılmıştır (10). Biz de elimizdeki klinik ve toplumsal verileri kullanarak diğer ülkeler tarafından raporlanan bu deneyimler ışığında kendi ülkemizde, RhD negatif kadınlarımızın gebeliklerinde yürütmekte olduğumuz güncel evrensel anti-D profilaksi programı ile bu programa NIPT testinin dâhil edilmesi ile sadece hedeflenmiş hasta grubunda anti-D profilaksi yürütmenin uygulanabilirliğini, muhtemel kazanımlarını, güçlüklerini ve program sonunda ulaşılabilecek muhtemel maliyet etkinlik düzeyini öngörmeyi amaçladık.

**Tablo1:** Türk ilaç rehberinde bulunan Anti-D İmmunglobulin preparatları ve fiyatları (Ocak 2018)

Eşdeğer İlaç Listesi	Firma	Fiyat (₺ TL)
Anti-D immunglobulin grifols 1500 IU enj. için çöz. İçeren kullanıma hazır enjektör	Dem İlaç San. Tic. Ltd. Şti.	241.66
İmmunorho 300 mcg (1500 IU)/ 2 ml IM enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon	Onko Koçsel İlaç San. Tic. A.Ş.	242.20
Rhogam ultra filtered plus 300 mcg (1500 IU) IM enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır şırınga	Kedrion Betaphar Biyofarmasötik İlaç San Ve Tic.A.Ş	309.45
Rhophylac 300 µg/2 ml IM/IV enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör	Takeda İlaçları ve Ticaret Ltd.Şti ve Csl Behring Biyoterapi İlaç Dış Tic. A.Ş	243.89
Win RHO SDF 300 mcg 1 flakon	RA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş	438.90
Fiyat ortalaması		295.22

## Materyal Metod

Ülkemizde uygulanmakta olan RhD negatif gebenin izlemine ait program basamaklar halinde değerlendirildi. Her basamak için prosedürün kendisine özel maliyet hesaplaması yapıldı. Profilaksi amacı ile kullanılan 1500 IU (300µgr) anti-D Immunglobulin birim maliyeti, Türk ilaç rehberinde bulunan Anti-D İmmunglobulin preparatları eş değer listesi ve bu preparatlara ait fiyatın ortalaması alınarak hesap edildi. Türkiye’deki yıllık doğum sayısı, doğum hızı ve nüfus verileri T.C. Sağlık Bakanlığı 2016 yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı kullanılarak elde edildi. Hastanemize Kasım 2016 ve Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran hastalara ait medikal verilere ulaşılarak, yıllık doğum sayısı, takip edilen RhD negatif gebe sayısı, doğum sonrası yeni doğan kan grubu ve RhD tayin sonuçları, reçete edilen ve uygulanan anti-D immunglobulin verilerine ulaşıldı. RhD negatif gebeliklere ait verilerin tüm gebe

popülasyonuna ait oransal analizi yapıldı. Literatür verileri değerlendirilerek, RhD negatif gebeliklerdeki RhD negatif fetüs sıklığı ve RhD genotipleme testlerine ait performans verilerine ulaşıldı. Ulaşılan veriler ışığında testin potansiyel sensitivite, spesifite, yanlış pozitiflik ve negatiflik oranları göz önüne alınarak karşılaşılabilecek RhD negatif gebe popülasyonundaki test performansını değerlendiren bir akış şeması oluşturuldu (Şekil 1). Akış şeması ile uyumlu olarak belirlenen birim maliyetleri göz önüne alınarak toplumsal maliyet hesabı yapıldı. Maliyet hesabı esnasında sadece kendi hastanemiz verileri ve literatür verilerini değerlendiren iki farklı maliyet hesabına ulaşıldı. Söz konusu hesaplama ile uygulanmakta olan evrensel antenatal profilaksi programının maliyetini aşmayacak şekilde birim NIPT test maliyeti hesap edildi.

### **Ülkemizde Uygulanmakta Olan RhD Negatif Gebenin İzlem Programı**

Tüm gebelere erken gebelik döneminde kan grubu ve Rh tayinleri yapılır. Sensitizasyon gelişim öyküsüne ve risk faktörlerine bakılmaksızın tüm RhD negatif gebelerde RhD antikor varlığı indirekt Coombs testi ile taranmaktadır. Sensitizasyon riskli olay gelişmesi halinde (düşük, missed abortus, antepartum kanama, veya invaziv prenatal tarama vb.) ve rutin profilaksi amacı ile anti-D immunglobulin kullanımı önerilmektedir. Rutin olarak ise sensitizasyon gelişmemiş tüm RhD negatif gebelere 28 ila 30. gebelik haftası arasındaki antenatal ziyaret esnasında tek doz 300µgr (1500 IU) anti-D Immunglobulin uygulanır. Doğumda bebekte kan grubu ve Rh tayini yapılır. Doğumda Rh pozitif yeni doğan tespiti halinde hekimin ihtiyaç duyduğu durumlarda annede ve bebekte sırası ile indirekt ve direkt Coombs ile sensitizasyon varlığı ve derecesi araştırılır. RhD pozitif yeni doğan tespit edildiğinde doğum sonrası ilk 72 saat içerisinde sensitize olmamış annelere 2. kez 300 µgr anti-D immunglobulin intramuskuler uygulanır. Doğumda RhD negatif tespit edilen gebelere ise herhangi bir tedavi ve izlem uygulanmaz.

Eğer RhD negatif bir gebe ile ilk temas 28. Gebelik haftası sonrası sağlanmış ise mümkün olan ilk antenatal periyotta indirekt Coombs testi ile sentizasyon durumu ve seviyesi tespit edilir. Doğumda postpartum dönemde RhD pozitif yeni doğan olması halinde, anneve bebek sensitizasyon hali indirekt ve direkt Coombs testleri ile araştırılarak, sensitize olmamış annelere postpartum profilaksi sağlanması amacı ile anti-D immunglobulin 300µgr (1500 IU) intramuskuler uygulanır.

### **RhD genotipleme**

Maternal ön koldan 4-6 ml kan, anti-kuagulasyon sağlayan tüplere alınır. Alınan anne kanındaki fetal DNA ekstraksiyonu otomatize robotik platformda kan örnekleri ile reagentlerin karışımı ile sağlanır. Her seferinde bu otomatize platformalara 32 ila 88 adet farklı hasta kan örneği verilerek yaklaşık 5-6 saat içerisinde sonuç alınabilmektedir. Eğer plazmada hâkim konumdaki maternal DNA'dan farklı olarak arka planında bulunan fetal DNA amplifiye edilebiliyorsa fetusun RhD pozitif olduğu değerlendirir. Amplifiye edilen RhD pozitif DNA'nın tanınabilmesi için ise kullanılan sistemin özelliklerine göre DNA'nın 4, 5, 7 ve 10. exonları için hazırlanmış primer ve probları ile kontrol ve kan örneklerini aynı anda çalışılır. Bazı sistemlerde 4 ve 7. exonlar tek başlarına çalışılırken diğer bazı sistemlerde ise 5 ve 7 ile 5, 7 ve 10. exon bölgeleri birlikte çalışılabilmektedir. Çoklu exon bölgesi çalışan sistemlerin özelliği ve üstünlüğü RhD gen varyasyonları nedeni ile oluşabilecek yanlış pozitiflik ihtimalinde azalma sağlamalarıdır. Elde edilen sonucun güvenilirliğini test etmek erkek fetus varlığında göreceli olarak daha kolaydır. Bu tür durumlarda amplifiye edilen serbest fetal DNA'da SRY gibi gen lokuslarının yani Y kromozomuna özel bölgelerin belirlenmesi bir internal kontrol yolu olarak kullanılır. Serbest DNA parçalarının Y kromozomu spesifik lokusların taşıdığıının belirlenmesi sayesinde özellikle ulaşılan RhD negatif sonuçların güvenilirliği teyit edilmiş olur. Fetus dışı olduğunda ise maternal beyaz kürelerde bulunmayan single nucleotide polymorphism'lerinin (SNPs) varlığı, bir internal

kontrol olarak kullanılır. Eğer plazma örneğindeki serbest DNA materyallerinde annedekinden farklı polimorfizmler bulunursa, bunların paternal orijinli olduğu düşünülür ve böylece çalışılan materyalin fetal DNA olduğu teyit edilerek tespit edilen RhD negatif sonucun güvenilir olduğu kabul edilir. Kullanılan sistemin özelliklerine bağlı olarak belli sayıdaki siklus sayısının altındaki değerler pozitif olarak rapor edilmektedir, öneğin 5 ve 7. exon bölgelerini birlikte çalışan sistemlerde 42 siklus altındaki değerler pozitif olarak raporlanmaktadır. Sonuçlar RhD-pozitif, RhD-negatif ve RhD-intermediate (Geçersiz) olarak raporlanmaktadır. Pozitif ve intermediate (Geçersiz) sonuçların ikisi birden anti-D immunglobulin profilaksisi gerektirmektedir. RhD negatiflik halinde ise fetüs RhD negatif kabul edilerek, gebelik esnasında rutin antenatal takip yapılır.

### **RhD genotipleme ile destekli RhD Negatif Gebelik İzlem Programı**

Tüm gebelerin erken gebelik döneminde RhD durumu serolojik olarak belirlenir. İndirekt Coombs testi ile sensitizasyon hali tespit edilmeyen tüm RhD negatif gebeliklerde fetüsün RhD statüsünü belirleyebilmek amacı ile maternal kandan yukarıda belirtilen prosedür ile temin edilen kan örnekleri çalışılarak yüksek doğruluk oranı ile fetusun RhD statüsü belirlenmektedir. Uygulanacak fetal RhD genotiplemesinin yapılması gereken optimal zaman kesin olarak belirlenmemiş olmasına rağmen 11 gebelik haftası öncesinde yapıldığında test performansı istendiği ölçüde sağlanamadığı için önerilmemektedir (16). İngiliz Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü (NICE) kılavuzu ise bu bilgiye dayanarak muhtemel en uygun zamanın 16. Gebelik haftası olacağını önermektedir (17). Finlandiya ve Avusturalya verilerine göre ise birinci trimester de yani maternal RhD statüsü araştırıldığı sırada 8 ila 12. hafta arasında maternal kanda RhD genotiplemesi yapılabileceği savunulmaktadır (15, 18). Biz de uygulanan testin performans değerlerinin toplumsal geniş tabanlı kullanım halinde önemli olduğuna inandığımız için 16. gebelik haftasında uygulanmasının daha uygun olacağını düşünüyörüz ve bu nedenle analizlerimizde 16. Gebelik haftasını olası test haftası olarak

aldık. Gebeliğin 28-30. haftalarında iken sadece indirekt Coombs testi ile alloimmunizasyon gelişmediği gösterilen ve RhD negatif fetus taşıdığı tespit edilmeyen tüm gebelere (RhD pozitif raporlananlar ile birlikte tüm geçersiz sonuç alan gebelikler) anti-D immunglobulin profilaksisi yapılır. RhD pozitif raporlananlar ile birlikte tüm geçersiz sonuç alan gebeliklerde doğum sonrası kan grubu ve Rh tayini yapılacaktır. Serolojik olarak RhD pozitif olduğu doğrulanan tüm yeni doğanlar ve annelerine hekimin gerek görmesi halinde indirekt ve direkt Coombs testleri uygulanacaktır. Antenatal RhD genotipleme ile RhD negatif olduğu yüksek doğrulukla öngörülen gebelerde yanlış negatiflik oranları düşük olsa da doğrulama amaçlı yeni doğanda kan grubu ve Rh tayini yapılacaktır. Bu esnada yine antenatal genotipleme esnasında oluşan yanlış negatiflik nedeni ile antenatal anti-D profilaksi yapılamayan hastalar için doğum sonrası ilk 72 saatte anti-D profilaksisi uygulanacaktır.

**Tablo 2:** Antenatal ve postnatal Anti-D Profilaksisi ile Gebelik Yönetimi Yapıldığında Oluşan Olası Senaryolar

Olası senaryo	6-12 hafta kan grubu ve Rh tayini	16-24. hafta NIPT	2-3 trimester indirekt coombs testi	28-30. hafta tek doz Anti-D	Doğum sonrası kan grubu ve Rh Tayini	Doğum sonrası Indirekt ve Direkt Coombs	Doğum Sonrası Anti-D	Toplam Maliyet (₺ TL)
1 Rh (-) Fetus	9.50	-	6.60	295.2	9.50	-	-	320.8
	9.50	NIPT	-	-	9.50	-	-	19+NIPT
2 Rh (+) Fetus	9.50	-	6.60	295.2	9.50	12.00	295.2	628
	9.50	NIPT	6.60	295.2	9.50	12.00	295.2	628+NIPT
<b>Sadece Postnatal Profilaksi Programı Uygulandığında Oluşan Olası Senaryolar</b>								
3 Rh (-) Fetus	9.50	-	-	-	9.50	-	-	19
	9.50	NIPT	-	-	9.50	-	-	19+NIPT
4 Rh (+) Fetus	9.50	-	-	-	9.50	12.00	295.2	326,2
	9.50	NIPT	6.60	-	9.50	12.00	295.2	332,8+NIPT



**Tablo 3.** anti-D profilaksi programına alınabilecek yıllık doğum sayısı

Popülasyon	Oran	Toplam sayı
Toplam Popülasyon		79.814.871*
Doğum sayısı	%16.5 (Kaba Doğum hızı)* %2.1 (Kadın Başına doğum hızı)*	1.309.771*
Hastanede az bir kez izlem gelmiş hastaların tüm doğumlara oranı ve ortalama izlem sayısı	%99*	1.309.673 4.7 kez*
Rh D (-) kadınların doğum sayısı	%10.1**	130.964
Sensitizasyon gelişmemiş RH D (-) doğum sayısı	%99.47***	130.269
Yüksek verimli non-invaziv prenatal tanı testi yapılabilecek doğum sayısı (En az bir kez gebelik izleme gelen hasta oranı)	%99*	128.967
*: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016		
**: Hastanemiz verilerine göre 2016-2017 döneminde RhD negatif tespit edilen gebelerin toplam tüm gebelere oranı.		
***: NICE Guideline. Diagnostics guidance [DG25].High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. November 2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/resources">https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/resources</a>		

### **Bulgular:**

Kasım 2016 ile Ekim 2017 tarihleri arasında hastanemizde 16323 doğum oldu. Bu doğumlardan %10.1'i (n=1653) RhD negatif annelerin gebeliklerinde izlenen doğumlar idi. Gerçekleşen tüm doğumların %66.7'sinde (n=1104) sadece doğum sonrası anti-D profilaksisi yapılırken, %26.3'ünde (n=435) hem antenatal hem de postnatal anti-D profilaksisi uygulandı. Hasların 98 tanesinde (%5.9) üç kez, 11 tanesinde (%1.1) ise dört kez olmak üzere toplam 108 tanesinde (%7) sensitizasyon gelişim riskli olay meydana gelişmesi nedeniyle anti-D immunglobulin kullanıldı. Meydana gelen doğumların %21.4'nin (n=355) RhD negatif yeni doğan olduğu tespit edildi.

Ülkemizde uygulanmakta olan RhD negatif gebenin izlem programının hasta başı maliyet analizi için sosyal güvenlik kurumu sağlık uygulama tebliğinde belirtilen ücretlendirmeler

kullanıldı. Bu parametreler ve ücretleri sırası ile; kan grubu ve Rh tayini, 9,5 TL (2,5 ABD \$), İndirekt Coombs testi; 6,6 TL (1,7 ABD \$) ve direkt Coombs testi; 5,4 TL (1,4 ABD \$) idi. Profilaksi amacı ile kullanılan 1500 IU (300µgr) anti-D Immunglobulin birim maliyeti Türk ilaç rehberinde bulunan Anti-D İmmunglobulin preperatlarının fiyatın ortalaması alınarak, 295.2 TL (77,7 ABD \$) olarak hesap edildi. (Tablo 1) Antenatal ve postnatal anti-D profilaksi programlarının değişik hasta grupları için olası maliyetleri Tablo 2'deki gibi hesap edildi. Bu hesaba göre RhD negatif fetüs varlığı halinde antenatal ve postnatal profilaksi programlarının maliyeti sırası ile 320,8 TL ve 19 TL iken, RhD pozitif bir fetüs varlığında aynı maliyetler sırası ile 628 TL ve 326,2 TL olarak hesaplandı.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri 2016 Yıllığı verilerine göre, Türkiye nüfusu 79.814.871, kadın başına doğurganlık hızı 2.1 ve yıllık doğum sayısı 1.309.771 idi. Hastanemiz velilerinde olduğu gibi toplumumuzda da RhD negatif gebeliklerin tüm gebeliklerin %10.1'ini oluşturduğu ve İngiltere Sağlık Enstitüsü Kılavuz verilerine göre de profilaksi programı uygulandığında bu popülasyonun %99.47'si potansiyel olarak sensitizasyon geliştirmemiş gebelerce oluşturulduğu varsayıldığında ve anti-D profilaksi programına alınabilecek yıllık doğum sayımızın 128.967 olduğu tespit edildi. (Tablo 3)

Abort oranlarının ve istemli terminasyon oranlarının RhD negatif gebeliklerde de genel gebe popülasyonunda olduğu gibi gerçekleştiği varsayıldığında, hastaneye gebelik takibi için en az bir kez başvuracak RhD negatif hasta sayısının 144.784 olduğu hesaplandı. Literatürü incelediğimizde RhD geneotiplenmesi amacıyla yapılan NIPT testinin tanısal gücünü değerlendirdiğimizde daha önceki tanısal performansını değerlendirmeyi amaçlanan çalışma sonuçlarına ve toplumsal tabanlı sekiz ayrı çalışmanın meta-analizinin verilerine göre, (16, 17) yaklaşık %4 geçersiz sonuç, %4.37 yanlış pozitiflik ve %0.38 yanlış negatiflik sunduğunu belirledik. (Tablo 4) Avrupa çalışmalarında bahsedildiği gibi RhD negatif fetüs ihtimalinin %36.2-40 arasında olduğunu raporlayan (18-20) çalışmaların bizim popülasyonumuzda da

geçerli olduğunu varsayarak ve kendi hastanemizde tespit ettiğimiz %21.4 RhD negatif fetüs oranının tüm toplumumuzu temsil ettiğini varsayan iki ayrı şekilde hesaplamada bulunduk. Tüm bu hesaplamalar sonucunda toplumumuzda NIPT testi uygulandığında testin 30.984 hastada gerçek negatif, 551 hastada yanlış negatif, 6328 hastada yanlış pozitif, 1251 hastada fetüsler negatif olmasına rağmen geçersiz ve 4541 hastada fetüsler pozitif olmasına rağmen geçersiz sonuç olmak üzere toplam 5792 hastada geçersiz sonuç vereceğini hesapladık. Bu sonuçlar ile her yıl 551 (%0.38) hastanın testin kendine özgü hastaları (yanlış negatiflik) nedeni ile RhD ile sensitizasyon riski yaratacak şekilde antenatal profilaksi programı dışında kalacağını tespit ettik. Yine 6328 (%4.37) hastanın ise RhD negatif gebelik taşımalarına rağmen yanlış pozitiflik nedeni ile gereksiz anti-D profilaksisi almaları gerekeceğini tespit ettik. (Şekil 1, Tablo 4)

Uygulanması planlanan NIPT testi ile takip yapıldığında oluşan gerçek negatif, yanlış pozitif, geçersiz, yanlış negatif ve gerçek pozitif test sonuçları üzerinden hem NIPT ile desteklenmiş RhD negatif gebelik programının hem de evrensel RhD negatif gebelik takip programlarının Türkiye'de oluşturacağı olası ulusal maliyeti hesaplandı. (Tablo 5) Yapılan maliyet analizine göre evrensel RhD negatif gebelik takip programının maliyeti, 81.781.588 TL iken, aynı maliyet NIPT destekli programda 74.207.932 TL maliyete ilaveten NIPT testinin olası toplam maliyeti şeklinde hesap edilmiştir. Şu anda kullanımda olan evrensel profilaksi programına ait 'Gebelik başına ortalama maliyet' 564,8 Türk Lirası (TL) (148,6 ABD \$) olarak hesap edildi. Yine bu şartlar altında evrensel RhD negatif gebe takip programının maliyetinin aşılmasını sağlayan birim NIPT maliyetinin 52,4 TL (13,7 ABD \$) olması gerektiği hesaplandı.

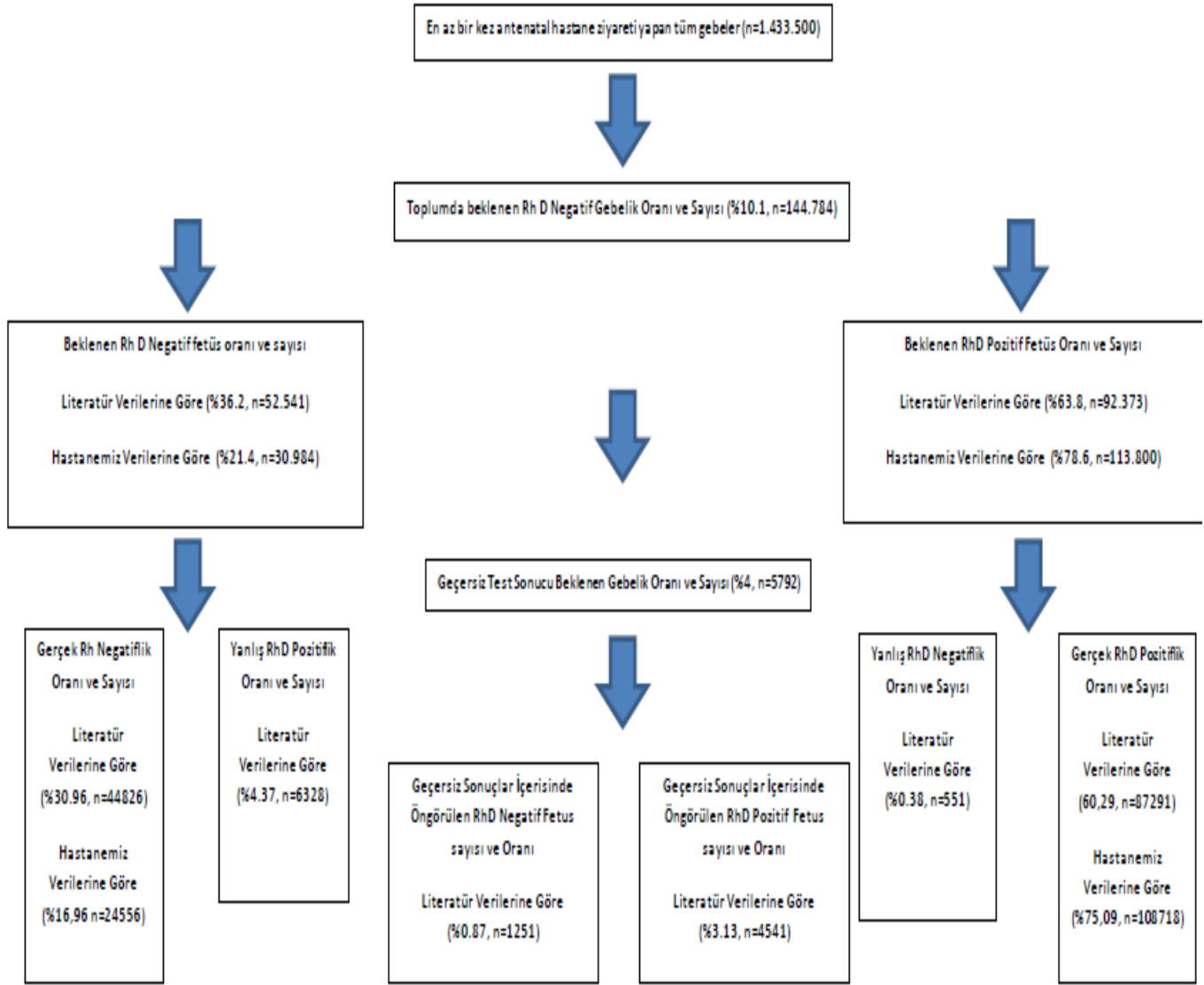
**Tablo 4.** RhD negatif gebelik taşımalarına rağmen yanlış pozitiflik nedeni ile gereksiz anti-D profilaksisi alımı

Sonuç	Tarama ve Tedavi Programı	Populasyon oranı	Hedef Populasyon
Hastanede takiplere geleceği öngörülen yıllık toplam gebelik sayısı ve öngörülen dağılımı	Hastanede İzlenen Toplam Doğum Sayısı	%99*	1.209.673*
	Öngörülen Düşük Oranı ve Yıllık Abort Sayısı	%15**	181.451
	İsteyerek sonlandırılan gebelik oranı	%4.7*	56.855
<b>Toplam</b>		<b>1.447.979</b>	
Toplumda Öngörülen RhD Negatif gebe sayısı	En az bir kez antenatal hastane ziyareti yapan tüm gebeler	%99*	1.433.500
	Toplumda beklenen Rh D Negatif Gebelik Oranı ve Sayısı	%10.1***	144.784
RhD Genotiplleme testi Negatif Sonuçlanması Öngörülen Gebeler	Tahmini beklenen Rh D Negatif fetüs oranı ve sayısı	%36.2****	52.541
	Yanlış RhD Negatiflik Oranı ve Sayısı	%21.4***	30984
	Yanlış RhD Negatiflik Oranı ve Sayısı	%0.38*****	551
RhD Genotiplleme Testi RhD Pozitif yada Geçersiz Sonuçlanmış Öngörülen Gebeler	Beklenen RhD Pozitif Fetüs Oranı ve Sayısı	%63.8****	92.373
	Yanlış RhD Pozitiflik Oranı ve Sayısı	%78.6***	113800
	Geçersiz Test Sonucu Beklenen Gebelik Oranı ve Sayısı	%4.37****	6328
	Geçersiz Test Sonucu Beklenen Gebelik Oranı ve Sayısı	%4.0****	5792
	Geçersiz Test sonucuna vermesi Öngörülen RhD Negatif Fetüs sayısı ve Oranı	%21.6***** (%0.87)	1251
Geçersiz Test sonucuna vermesi Öngörülen RhD Pozitif Fetüs sayısı ve Oranı	%78,4***** (%3,13)	4541	
RhD Genotiplleme Sonucu ile Profilaksi Programı Dışarısında kalacak Hasta Sayısı	Beklenen RhD Negatif Fetüs Oranı - Yanlış Pozitif Test Sonucu – Geçersiz Test Sonucu içerisindeki RhD Negatif Fetüs Oranı + Yanlış Negatif Test Sonucu	%31.34 %16,54***	45376 23.948
	RhD Genotiplleme Sonucu ile Profilaksi Programına Alınacak Hasta Sayısı	Beklenen RhD Pozitif Fetüs Oranı + Yanlış RhD Pozitiflik Oranı + Geçersiz Test Sonucu içerisindeki RhD Negatif Fetüs Oranı – Yanlış Negatif Test Sonucu	%68.66 %83,46***

\*,\*: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016, \*\*: García-Enguídanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 May 10;102(2):111-9. \*\*\*: Hastanemizde tespit edilen RhD negative gebelik oranı \*\*\*\*:Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D, et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. The Medical journal of Australia. 2009;191(1):21-5., \*\*\*\*\*: B2. NICE Guideline. Diagnostics guidance [DG25]. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/resources>, \*\*\*\*\*: Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, Daniels G, Massey E. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. BMJ 2014;349:g5243.

**Tablo 5.** Rh D Genotipleme ile Desteklenmiş Antenatal Anti-D Profilaksi Programı ve Evrensel Anti-D Profilaksi Programının Karşılaştırmalı Maliyet Analizi

		Gerçek Rh Negatif Olan Hastaların Maliyeti	Rh Yanlış Pozitif Tespit Edilen Hastaların Maliyeti	RhD Geçersiz Sonuçlar İçerisinde Öngörülen RhD Negatif Fetus Taşıyan Gebelerin Maliyeti	Geçersiz Sonuçlar İçerisinde Öngörülen RhD Pozitif Fetus Taşıyan Gebelerin Maliyeti	Yanlış RhD Negatif Tespit Edilen Hastaların Maliyeti	Gerçek RhD Pozitif Hastaların Maliyeti	Toplam Maliyet
	Literatür Verileri: (%30,96, n=44826) Hastanemiz Verileri: (%16,96, n=24556)		(%4,37, n=6328)	(%0,87, n=1251)	(%3,13, n=4541)	(%0,38, n=551)	Literatür Verileri: (60,29, n=87291) Hastanemiz Verileri: (%75,09, n=108718)	
Evrensel Profilaksi Programı	Birim Maliyet (TL)	320.8	320.8	320.8	628	628	628	74.828.048
	Öngörülen Maliyet (TL)	14.380.180,8	2.030.022,4	401.320,8	2.851.748	346.028	54.818.748	
	Hastane Verilerinin Öngördüğü Maliyet	7.877.564,8	2.030.022,4	401.320,8	2.851.748	346.028	68.274.904	81.781.588
RhD Genotipleme ile Desteklenmiş Profilaksi Programı	Birim Maliyet	19+NIPT	320.8+NIPT	320.8+NIPT	628+NIPT	332.8+NIPT	628+NIPT	61.136.906 + NIPT
	Öngörülen Maliyet	851.694+448 26NIPT	2.030.022,4 +NIPT	401.320,8+125 1NIPT	2.851.748+45 41NIPT	183.372,8+55 1NIPT	54.818.748+872 91NIPT	Toplam Maliyeti
	Hastane Verilerinin Öngördüğü Maliyet	466.564+245 56NIPT	2.030.022,4 +NIPT	401.320,8+125 1NIPT	2.851.748+45 41NIPT	183.372,8+55 1NIPT	68.274.904+108 718NIPT	74.207.932 + NIPT Toplam Maliyeti
<b>Evrensel Tarama Program Maliyetini Hesaplandığında,</b>	<b>Öngörülen Toplam NIPT Test Maliyeti:</b>	<b>Literatür Verilerine Göre: 13.691.142TL</b>	<b>Hastanemi Verilerine Göre: 7.573.656 TL</b>	<b>Aşmayacak Şekilde</b>	<b>Evrensel Tarama Program Maliyetini Hesaplandığında</b>	<b>Öngörülen NIPT Testi Birim Maliyet:</b>	<b>Literatür Verilerine Göre: 94.5 TL</b>	<b>Hastanemiz Verilerine Göre: 52.4 TL</b>



**Şekili 1.** RhD negatif gebelik taşımalarına rağmen yanlış pozitiflik nedeni ile gereksiz anti-D profilaksisi alımı

## Tartışma

Hastanemiz verilerine göre halen sadece postnatal profilaksi programı için uygun tespit edilen gebelik oranı antenatal profilaksi için uygun başvuru yapan gebelerden daha fazladır (%66.7 vs %26.3). Bu durum ise antenatal RhD genotiplemesinin doğum sonrası profilaksi programı ile birlikte uygulandığı tüm klinik seneryolar için kesin bir şekilde ek maliyet oluşturduğunu bildiğimiz için mevcut durumun NIPT testinin toplumumuzda RhD negatif gebelik

yönetiminde kullanımının zor olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu durum hastanemizin primer gebelik takibi yapan bir merkez olmak yerine tersiyer olarak özellikle riskli ve takipsiz gebeliklerin sevk edilerek değerlendirildiği bir merkez olmasına da bağlı olabileceği görüşündeyiz.

Antenatal RhD genotipleme , antenatal profilaksi programı ile birlikte uygulandığı durumlarda ise maliyet RhD negatif tespit edilerek profilaksisi yapılmasına ihtiyaç duyulmayan popülasyonun büyüklüğüne bağlıdır. Ülkemizdeki yürürlükte olan maliyetler üzerinden oluşturduğumuz rakamsal veriler ile ifade ettiğimizde, evrensel profilaksi programı uygulandığında RhD negatif fetüs taşıyan gebeliklerde profilaksi programının maliyeti 320,8 TL iken NIPT ile desteklemiş antenatal anti-D profilaksi programı uygulandığında aynı maliyet 19 TL'ye ilaveten NIPT test maliyeti şeklinde oluşmaktadır. RhD pozitif fetüs taşıyan gebeliklerde ise evrensel antenatal profilaksi programının maliyeti 638 TL iken NIPT testi ile program desteklendiğinde ise NIPT test maliyeti her zaman ek maliyet oluşturmaktadır. Bu şartlar altında testin toplumsal anlamda evrensel kullanımının pratik belirleyicisi maliyet anlamında toplumdaki Rh D negatif fetüs taşıyan gebeliklerin sayısı ve oranına bağlıdır. Başka bir deyişle toplumsal olarak NIPT testinin maliyeti toplumda maliyet artışı yapan Rh D pozitif gebelik taşıyan gebelikler ile maliyette tasarruf sağlayan RhD negatif fetüs taşıyan gebeliklerin arasındaki dengeye bağlıdır.

Hastanemiz verilerinden yola çıkarak öngörüle bulduğumuzda, ülkemizdeki toplam RhD negatif olan gebelik popülasyonunun ve yine bu gebeliklerin taşıdığı RhD negatif fetüs sayısının ve oranlarının Avrupa toplumlarında raporlanandan daha az olacağını düşünmekteyiz. Şöyle ki bizim verilerimize göre toplumdaki RhD negatif gebelik sıklığı %10.1'dir ve bu oran daha önce toplumda RhD negatiflik prevalansının sekiz ayrı bölge ortalamasını %10.5 olarak raporlayan çalışma ve derleme verileri ile uyumaktadır (21). Hatta aynı derlemede bölgesel olarak ülkemiz değerlendirildiğinde aynı oranın doğu bölgelerimizde

%7.9'a kadar düşük tespit edilebildiği raporlanmıştır. Aynı oran pek çok Avrupa toplumlarının özelliklerini yansıtan çalışmada %15 olarak yani bizim popülasyonumuzda izlenenden yaklaşık %50 daha sık olarak raporlanmıştır (15, 17). Biraz öncede edeğerlendirdiğimiz üsere maliyet anlamında ele alındığında, en önemli parametrenin toplumdaki RhD negatiflik sıklığından da önemli olarak ana belirleyicinin RhD negatif gebelerin taşıdığı gebeliklerin hangi oranla RhD negatif ve pozitif olduğunun altını çizmiştik. Ancak hastanemizde doğum yapan RhD gebeleri değerlendirdiğimizde Avrupa toplumlarına kıyasla Türkiye'de daha az sıklıkla RhD negatif fetüs taşıyan RhD negatif gebe olduğunu tespit ettik. Şöyle ki bizim çalışma evrenimizde RhD negatif fetüs taşıyan gebelik sıklığı %21.4 iken literatür aynı oranın %36.2 ile %40 arasında değiştini savunmaktadır (6, 15-18, 20). Fetal RhD negatiflik prevalansının da direkt olarak toplumsal prevalanstaki fark ile ilişkili olarak toplumumuzda daha düşük tespit edilmekte olduğunu düşünüyöruz.

Türkiye'deki hasta popülasyonumuzun bu kendine özgü özelliklerinin yanı sıra kullanılması planlanan RhD genotipleme testinin de özellikleri maliyet üzerinde etkin olacaktır. Hali hazırda bu amaçla kullanılabilen pek çok ticari test ürünü olmasına ve aralarında performans farkları vardır. Ancak bu testlerin performanslarını konu alan bir meta-analiz değerlendirmesinin sonuçlarına göre NIPT testleri RhD genotipleme için kullanıldıklarında ortalama %4.37, en düşük %2.79 ve en yüksek %6.68 oranlarında yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Yani biraz önce maliyet tasarrufu sağlayacak RhD negatif gebelik taşıyan RhD negatif gebelerin sayısı testin yanlış pozitif sonuç verme potansiyeli nedeni ile azaltılmaktadır. Öznel olarak bizim kendi hasta popülasyonumuzu değerlendirdiğimizde ise test performansında ön gördüğümüz ortalama %4.37 yanlış pozitiflik oranı nedeni ile maliyet tasarrufu hedeflediğimiz %21.4 olan hasta popülasyonu %17.03'e düşmektedir. Eğer toplumumuzdaki RhD negatif fetüs taşıyan RhD negatif gebe oranı Avrupalı yayınlarda verildiği gibi en az %40 olsa idi, maliyet etkinlik konusunda etkin olacak hasta popülasyonumuz



%35.63 olur du, yani hesap ettiğimiz reel popülasyonun iki katı kadar bir popülasyon üzerinde maliyet azaltımı gerçekleşmiş olurdu.

Bu hesaplamaların da yanı sıra test geçersiz sonuç da verebilmektedir. Yaptığımız literatür değerlendirmesine göre oluşan geçersiz sonuçlardan yaklaşık %21.6'sını RhD negatif fetüs taşıyan RhD negatif gebelikler oluşturmaktadır. Yani tüm gebeler üzerinden baktığımızda gebelerin %0.87'si daha gereksiz yere anti-D profilaksisine maruz kalarak maliyet azaltıcı etkiden faydalanamayacaklardır. Kendi popülasyonumuz özelinde değerlendirdiğimizde biraz önce %17.03 olacağını öngördüğümüz popülasyon %0.87 daha azalarak %16.16'ya kadar azalmaktadır. Tüm bunların neticesinde testin maliyet etkinliğini gösterebilmesi için Avrupa ülkelerinde uygulanmakta olan testlerden çok daha yaklaşık iki kat daha ucuza çalışılabilir ki evrensel antenatal profilaksi programının maliyet etkinliğine benzer ya da eşdeğer bir maliyet etkinlik düzeyi yakalanabilsin. Çalışmamızda yaptığımız rakamsal bazı değerlendirmelerde de bu düşüncemizi destekler şekilde literatür verileri ışığında değerlendirme yaptığımızda testin olması gereken üst fiyat limiti 94.5 TL iken kendi hastane verilerimizi toplumumuza uyarladığımızda en değer ancak 52.4 TL olmaktadır.

Testlerin bu denli yüksek geçersiz ve yanlış pozitif sonuç vermesinin nedeni toplumlarda RhD negatifliği oluşturan genetik genotipin değişik toplumlarda birbirinden farklı olmasıdır. Şöyle ki, özellikle beyaz ırkta RhD negatifliğinin ana nedeni RhD geninin homozigot olarak tamamen yokluğu olması iken siyah ırkın %82'sinde RhD pseudogeni olarak adlandırılan ve RhD biyolojik aktivitesi göstermeyen bir gen RhD negatifliğinden sorumludur (22). Bu nedenle bazı toplumlarda sadece RhD genininin maternal plasmada amplifiye edilmesi tek başına RhD pozitif olduğunu göstermez yani amplifiye edilen gen aslında biyolojik aktivitesi olmayan inaktif bir gen yani pseudogen de olabilir. Böyle durumlar kaynaklı olarak gelişebilecek yalancı test pozitifliğini giderebilmek için birden çok exon bölgelerini hedef alan NIPT testleri geliştirilmiştir (23, 24). Ancak tüm bunlara rağmen halen belirli oranlarda

RhD yalancı pozitifliği ve geçersiz sonuçları ile test sonuçları raporlanmaktadır. Şöyle ki, bahsettiğimiz ortalama %4.37 yalancı pozitiflik oranı da yine çoklu exon bölgesi çalışan testlere aittir. Anne adayının taşıdığı genotipik varyantların testin performas değerleri üzerinde tipik olarak çok önemli olduğu daha önceki İsveç, Danimarka, İngiltere ve Finlandiya çalışmaları ile de ortaya konmuştur (6, 14, 18, 25). Hatta toplumlari etnik köken olarak çok karışmış toplumlarda test performansının daha düşük olduğunun altı çizilmiştir. Finlandiya çalışmasında testte yanlış pozitiflik alınan hastalar incelendiğinde bu grubun aslin büyük oranla Kafkasya kökenli toplumlara ait anne adaylarından kaynaklandığı, etnik köken olarak Fin kökenli anne adaylarının hiçbirisinde yanlış pozitif sonuç tespit edilmediği belirtilmiştir (18). Bu tespitten yola çıkarak Kafkasyalı etnik gruplara coğrafi yakınlığımız nedeni ile ülkemiz hasta popülasyonunda da yüksek yanlış pozitiflik sonuçları alabileceğimizi öngörebiliriz.

Tartışmakta olduğumuz bu konuların da ötesinde NIPT testlerinin çalışılmakta olduğu robotize platformların kullandığı reagent kaynaklı maliyetlerini optimize edebilmek için testler belli sayılara ulaştığında toplu olarak çalışılmaları gerekmektedir. Bu durum da testlerin daha maliyet etkin çalışabilmesi için kırsal alanlardan şehir merkezlerine hatta küçük şehir merkezlerinden metropol merkezlerine kan örneklerinin taşınması gerekmektedir (17). Ancak ülkemizin yüzölçümü bu testlerin kullanımının maliyet etkin olduğunu bildiren yüzölçümce ve nüfusça oldukça küçük Finlandiya, İsveç ve Danimarka gibi ülkelerle kıyaslandığında başka önemli bir sorun olarak karşımıza çıkacaktır (6, 14, 18). Bu görüşümüzün doğruluğunu destekler şekilde yüzölçümü ve nüfusu bu bahsedilen ülkelerden fazla olan İngiltere'ye ait kılavuzda kendi belirledikleri 24.64 pound değerinin üzerinde maliyet artışı getirecek taşıma giderleri olması durumunda NIPT testlerinin RhD genotipleme için kullanılmasının maliyet etkin olmaktan uzaklaşacağı üzerinde durulmuştur (17).

Hastanemizin bir üçüncül merkez olup refere hastalar ile uğraşıyor olmamız sonuçlarımızın tüm ülke geneline genellenemeyeceğini düşündürmekle birlikte ülke nüfusunu oluşturan tüm etnik yapıların iyi bir karışım örneği olan başkentte ait veriler olması da tam tersi olarak ülke genelini yansıtması anlamında güvenilebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan RhD genotiplemesine ait her hangi bir teste ait sonuçlar yerine popülasyon verilerimiz, bugüne kadar oluşturduğumuz RhD negatif gebelerin yönetimine ait programın sonuçları ve literatür verileri ışığında bilimsel temelli varsayımlar üzerine kurduğumuz analiz modellerimiz çalışmamızın ana kısıtlılığını oluşturmaktadır. Gelecekte belirli bir hasta kohortu kullanılarak yapılacak vaka kontrol çalışma dizaynları için ulaştığımız verilerin çok önemli bir temel oluşturacağını hatta sonuçların analizi esnasında değerli olacağına inanıyoruz.

Tüm bu maliyet analizlerinin ötesinde, etik değerler açısından RhD negatif gebelerde RhD genotiplemesi yapıldığında gereksiz yere bazı hastaların anti-D profilaksisi yaptırmasının önüne geçiliyor olmasının çok önemli olduğunu belirtmek istiyoruz. Özellikle anti-D immunglobulin üretiminin RhD negatif ancak sensitizasyon gelişmiş insanların serumlarına bağlı bir süreç olduğu düşünüldüğünde, hem dünya üzerindeki kısıtlı kaynağın doğru kullanılması hem de ihtiyacı olanlara ihtiyaç oluştuğunda anti-D immunglobulinin ulaştırılabilmesi açılarından da anti-D profilaksisinin hedeflenmiş kitlelere yapılmasının önemli olduğunu belirtmeliyiz. Tüm bu etik görüşler ile bireysel düzeyde hasta muayene ve görüşmeleri esnasında medikal olarak RhD genotipleme yolu ile gereksiz anti-D profilaksisinden ve bu sayede işlemin getirebileceği çok çok düşük ihtimalli olası yan etkilerden kaçınılabileceği hususunda bilgilendirmede bulunmanın etik bir yaklaşım olacağı görüşündeyiz. Aynı hususun önemi daha önce maliyet analiz hesabı yapılabilmesi amacı ile dizayn edilmiş Fransız pilot çalışmasında da aynı şekilde belirtilmiş ve çalışma böyle etik değerleri barındıran bir hususta RhD negatif bir kişiye gereksiz enjeksiyon yaparak kan ürünü

ile temasını kesme ihtimalimiz olduğu için maliyet hesabının yapılmasının uygun olmadığını belirtilerek sonlandırılmıştır (10).

## **Sonuç**

Antenatal RhD genotiplenmesi, doğum sonrası profilaksi programı ile birlikte uygulandığı tüm klinik seneryolar için kesin bir şekilde ek maliyet oluşturmaktadır. Antenatal RhD genotiplenmesi , antenatal profilaksi programı ile birlikte uygulandığı durumlarda ise maliyet RhD negatif tespit edilerek profilaksisi yapılmasına ihtiyaç duyulmayan popülasyonun büyüklüğüne bağımlıdır. Hastanemiz verilerinden yola çıkarak öngörüde bulunduğumuzda, ülkemizdeki toplam RhD negatif olan gebelik popülasyonunun ve yine bu gebeliklerin taşıdığı RhD negatif fetüs sayısının ve oranlarının Avrupa toplumlarda raporlanandan daha az olacağını düşünmekteyiz. Bu veriler ışığında hem maliyeti azaltacak hasta sayısı ve oranının ülkemizde diğer Avrupa ülkelerinden daha az olması hem de mevcut hasta popülasyonun daha çok doğum sonrası profilaksi programına uygun hastane başvurularında bulunması nedeni ile ülkemizde anti-D profilaksi programına RhD genotiplenmesinin eklenmesinin maliyet etkin bir yaklaşım olmayacağını görüşüyoruz. Bununla birlikte ülkemiz coğrafyasının merkezi laboratuvar analizi ile maliyet azaltımına giden Avrupa ülkelerine göre çok daha geniş olması testin ülkemiz genelinde yaygın kullanımını kısıtlayan diğer bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Popülasyonumuzdaki tüm RhD gebeliklere antenatal profilaksi programı uygulandığını ve programın RhD genotiplenmesi ile desteklendiği varsayılarak bir analiz yaptığımızda gebelik başına düşen RhD genotiplenme maliyetinin 52.4 TL düzeyinde olması gerektiğini tespit ettik. Tüm bu bulgularımız klasik profilaksi programının devam ettirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Ancak yine de bireysel düzeyde hasta muayene ve görüşmeleri esnasında medikal olarak RhD genotiplenmesi yolu ile gereksiz anti-D profilaksisinden ve bu sayede işlemin getirebileceği çok çok düşük ihtimalli olası yan

etkilerden kaçınılabileceği hususunda bilgilendirmede bulunmanın etik bir yaklaşım olacağı görüşündeyiz.

## **Kaynaklar**

1. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988;2:129e50.
2. Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(Suppl 18):11e8.
3. Lee D, Contreras M, Robson SC, et al. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. *British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Transfus Med* 1999;9:93e7.
4. Crowther CA, Keirse MJ. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000020.
5. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003;7.iii62.
6. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion.* 2012;52(4):752-8. doi: 10.1111/j.537-2995.011.03362.x. Epub 2011 Oct 13.
7. de Haas M, van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F, et al. A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. *ISBT Science Series.* 2012;7:164-7.
8. Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D, et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. *The Medical journal of Australia.* 2009;191(1):21-5.
9. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2016;31(10):1471-0528.
10. Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology.* 2012;162(1):28-32.
11. Hawk AF, Chang EY, Shields SM, Simpson KN. Costs and clinical outcomes of noninvasive fetal RhD typing for targeted prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology.* 2013;122(3):579-85.
12. Szczepura A, Osipenko L, Freeman K. A new fetal RHD genotyping test: costs and benefits of mass testing to target antenatal anti-D prophylaxis in England and Wales. *BMC Pregnancy & Childbirth.* 2011;11:5.
13. Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, Parboosingh JS, Wilson RD, Johnson JM. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2015;45(1):84-8.
14. Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. *BJOG.* 2016;123(8):1337-46. doi: 10.1111/471-0528.13801. Epub 2015 Dec 10.

15. Gordon LG, Hyland C, Hyett J, O'Brien H, Millard G, Flower R, Gardener G. Non-invasive fetal RHD genotyping of RhD negative pregnant women for targeted anti-D therapy in Australia: a cost-effectiveness analysis. Under press.
16. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, Daniels G, Massey E. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5243.
17. NICE Guideline. Diagnostics guidance [DG25].High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/resources>
18. Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S, Tuimala J, Sainio S. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women – outcome of the first two years of a national program in Finland.
19. García-Enguádanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 May 10;102(2):111-9.
20. Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D, et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. *The Medical journal of Australia.* 2009;191(1):21-5.
21. Akin G, Dostbil N. Türkiye’de kan grubu araştırmaları. *Ankara Üni. Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi.* 2005;45(2):1-15.
22. Daniels G. Variants of RhDecurrent testing and clinical consequences. *Br J Haematol* 2013;161:461e70.
23. Daniels G, Finning K, Martin P, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. *Prenat Diagn* 2009;29:101e7.
24. van der Schoot CE, Tax GH, Rijnders RJ, et al. Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed. *Transfus Med Rev* 2003;17:31e44.
25. Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ.*2008;336:816-8.