



**T.C.
GAZ ANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ND REK ANT GLOBULİN TESTİ POZİTİF OLAN
GEBELERİN VE BU GEBELERDE TANIMLANAN
ANTİKORLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Beyhan SARIKAYA
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAR OĞLU**

EKİM – 2014

**T.C.
GAZ ANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ND REK ANT GLOBULİN TESTİ POZİTİF OLAN
GEBELİKLERİN VE BU GEBELERDE TANIMLANAN
ANTİKORLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Beyhan SARIKAYA
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAR OĞLU**

EKİM – 2014

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNDİREK ANTİGLOBULİN TESTİ POZİTİF OLAN
GEBELİKLERİN VE BU GEBELERDE TANIMLANAN
ANTİKORLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Beyhan SARIKAYA

22.10.2014

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof.Dr. Levent ELBİSTEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU
2. Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR
3. Yrd. Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

.....
.....
.....

I. ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ başta olmak üzere asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim ve yetimemde büyük katkıları olan bütün bilim dallarındaki değerli öğretim üyelerine, yan dal uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma ve tez çalışmamı yöneten değerli hocam Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Beyhan SARIKAYA
GAZ ANTEP-2014

II. Ç NDEK LER

I. ÖNSÖZ	i
II. Ç NDEK LER	ii
III. ÖZET	iv
IV. ABSTRACT	v
V. KISALTMALAR	vi
VI. TABLO L STES	vii
VII. EK L L STES	ix
1. G R VE AMAÇ	1
2. GENEL B LG LER	3
2.1. Eritrosit Yüzey Antijenleri ve Kan Grupları	3
2.1.1. Eritrosit Yüzey Antijenleri (Kan Grubu Antijenleri) Yapısı, Genel Özellikleri ve Görevleri	4
2.1.2. Eritrosit Yüzey Antijenlerine Kar ı Olu an Antikorlar ve Genel Özellikleri	5
2.1.3. Kan Grubu Antijenlerinin Sınıflandırılması	6
2.1.3.1.Seriler	6
2.1.3.2.Koleksiyonlar	6
2.1.3.3.Sistemler	7
2.2. Kan Grubu Sistemleri	10
2.2.1. ABO (ISBT 001) ve H (ISBT 018) Kan Grup Sistemi	10
2.2.2. Rh Kan Grup Sistemi (ISBT 004)	12
2.2.3. Kell Kan Grup Sistemi (ISBT 006)	15
2.2.4. Duffy Kan Grup Sistemi (ISBT 008).....	16
2.2.5. Kidd Kan Grup Sistemi (ISBT 009).....	17
2.2.6. MNS Kan Grup Sistemi (ISBT 002).....	17
2.2.7. P Kan Grup Sistemi ve li kili Antijenler (ISBT 003).....	18

2.2.8. Lutheran Kan Grup Sistemi (ISBT 005).....	18
2.2.9. Lewis Kan Grup Sistemi (ISBT 007).....	19
2.2.10. Diego Kan Grup Sistemi (ISBT 010).....	19
2.2.11. Cartwright (Yt) Kan Grup Sistemi (ISBT 011).....	19
2.2.12. Xg Kan Grup Sistemi (ISBT 012)	19
2.2.13. Scianna Kan Grup Sistemi (ISBT 013).....	20
2.2.14. Di er Kan Grup Sistemleri	20
2.3. Prenatal ve Perinatal mmünohematolojik Testler:	21
2.3.1. Antiglobulin Testi	21
2.3.2. Direk Antiglobulin Testi	22
2.3.3. ndirek Antiglobulin Testi	22
2.4. Antikor Tanımlama	23
2.4.1. Gebelerde Antikor Tarama ve Tanımlama	24
2.5. Yenido an Hemolitik Hastalı 1	25
2.5.1. RhD zoimmünizasyonu	26
2.5.2. Minör Eritrosit Antikorları ve YHH	27
2.5.3. Yenido an Hemolitik Hastalı ına (YHH) Postnatal Yaklaşım	32
2.6. Rh (D) Alloimmunizasyonunun Önlenmesi	33
3. MATERYAL VE METOT	36
3.1. Materyal	36
3.2. Metod	37
3.3. statistik	37
4. BULGULAR	38
5. TARTI MA	51
6. SONUÇ VE ÖNER LER	59
7. KAYNAKLAR	61

III. ÖZET

ND REK ANT GLOBUL N TEST POZ T F OLAN GEBEL KLER N VE BU GEBELERDE TANIMLANAN ANT KORLARIN RETROSPEKT F OLARAK DE ERLEND R LMES

Dr. Beyhan SARIKAYA

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danı manı: Prof. Dr. Ziya BAYRAKTARO LU

Ekim-2014, 81 Sayfa

AMAÇ: Bu çalı mada hastanemize ba vuran gebe kadınlarda eritrosit yüzey antijenlerine kar ı geli en alloimmünizasyon sıklı ını, tanımlanan antikorları ve bu antikorlar sonucunda, fetus ve yenido anda geli en klinik durumları de erlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT: Bu çalı mamızda Ocak 2011-Nisan 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ahinbey E itim ve Ara tırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Do um Bölümü'ne ba vuran ve Kan Bankası'nda indirek antiglobulin testi (AT) yapılan 550 gebeden antikor tanımlanan 45 gebe ve bu gebeliklerin sonuçları retrospektif olarak de erlendirildi. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std. sapma de erleri verildi. istatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: 550 gebenin 52'sinde (% 9.45) AT testi pozitif olarak bulundu. Bu 52 gebeden 45'inde antikor tanımlanabildi, 7 vakada ise antikor tanımlanamadı. Antikor pozitifli i saptanan 45 vakanın 37'sinde anti-D tanımlandı, kalan 8 vakada ise sırasıyla anti-K, anti-Jk^a, anti-E/anti-K, anti-c ve anti-C/anti-D tanımlandı. 550 gebe içerisinde D antijenine kar ı alloimmünizasyon sıklı ı % 6.9 olarak saptanırken D antijeni dı ındaki alloimmünizasyon sıklı ı ise % 1.45 olarak saptandı. Antikor tanımlanan 6 gebeye, 2'sinde fetal anemi, 4'ünde ise hidrops fetalis olması nedeniyle intrauterin fetal transfüzyon yapıldı. Hidrops geli en gebeliklerin 3'ü fetal ölüm ile sonuçlanırken, bir bebek ise postnatal 5. günde ex oldu. Yenido an bebeklerin 7'sine exchange transfüzyon yapılırken, sarılık geli en 21 bebe e ise fototerapi uygulandı.

SONUÇLAR: Gebelerde Rh (anti-D) immünglobulin profilaksi imkanına ra men en sık saptanan alloimmünizasyon tipinin anti-D bulunması profilaksi uygulamalarının yetersiz oldu u üphesini uyandırdı. kinci sıklıkta anti-K ve üçüncü sıklıkta anti-Jk^a saptandı. Bölgemizin Rh (anti-D) immünglobulin profilaksisi konusunda halen ula ılması gereken etkinlik düzeyinde olmadığı söylenebilir. Ayrıca ülkemizin birçok yerinde anti-D dı ındaki antikorları tanımlama olanakları bulunmamaktadır. Bununla beraber alloantikor tarama ve tanımlama için standartları belirlemek ve rehberler olu turabilmek için gebeler üzerinde daha geni çaplı ve prospektif çalı maların yapılmasına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KEL MELER: Eritrosit alloimmünizasyonu, gebelik, Rh anti-D immünglobulin, kan grupları, yenido an hemolitik hastalı ı

IV. ABSTRACT

THE RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF THE PREGNANT WOMEN WHO HAD POSITIVE INDIRECT ANTIGLOBULIN TEST RESULTS AND THE EVALUATION OF THE ANTIBODIES IDENTIFIED IN THESE PATIENTS DURING PREGNANCY

Dr. Beyhan SARIKAYA

Residency Thesis, Department of Child Health and Disease

Supervisor: Prof. Dr. Ziya BAYRAKTARO LU

October 2014, 81 Pages

OBJECTIVE: In this study we aim to assess the incidence of alloimmunization against red blood cell surface antigens and to evaluate the clinical consequences in fetus and newborn resulting from the antibodies identified in the pregnant women with positive indirect antiglobulin test results.

MATERIALS AND METHODS: 550 pregnant women applied to Gaziantep University Research and Training Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology between January 2011 and April 2014 and had indirect antiglobulin test (IAT) at Blood Bank. We identified antibodies in 45 of 550 pregnant women. In this retrospective study, we aim to assess the indirect antiglobulin test results of these 45 women and to evaluate their pregnancy outcomes. Frequency, percentage, mean and standart deviation were used as descriptive statistics. All statistical analysis was done by means of SPSSs (Statistical Package for Social Sciences) version 22.0 for Windows and $p < 0.005$ was accepted as a statistically significant value.

FINDINGS: Among 550 pregnant women, 52 (% 9.45) had positive indirect antiglobulin test results. The antibodies were identified in 45 of 52 pregnant women. No antibodies were identified in 7 cases. Among 45 cases who had antibodies, 37 had anti-D and 8 had non anti-D antibodies; anti-K, anti-Jk^a, anti-E/anti-K, anti-c and anti-C/anti-D respectively. Among 550 pregnant women, the incidence of alloimmunization against anti-D antigen was found 6.9 % while the incidence of alloimmunization against non anti-D antigens was found 1.45 %. Of these 45 pregnant women, 2 had fetal anemia and 4 had hydrops fetalis so these 6 patients received intrauterin fetal transfusion. 3 fetal death occured because of hydrops fetalis and 1 newborn died at the fifth day after birth. Exchange transfusion was performed for 7 newborns and phototherapy was performed for 21 newborns who had jaundice.

CONCLUSION: The fact that the most common alloimmunization type was anti-D despite (anti-D) Rh immunoglobulin prophylaxis makes us think that there isn't enough administration for prophylaxis. This study also revealed that anti-K was the second most common antibody and anti-Jk^a was the third common antibody. It can be said that our country does not have the enough knowledge about (anti-D) Rh immunoglobulin prophylaxis. Moreover, detailed identification facilities for antibodies other than anti-D are not available in most of centers across our coutry. However, prospective large-scale studies on pregnant women need to be done in order to formulate guidelines and to define standarts for alloantibody screening and identification.

KEY WORDS: Red cell alloimmunization, pregnancy, Rh (anti-D) immunoglobulin, blood groups, Hemolytic disease of the newborn (HDFN)

V. KISALTMALAR

YHH: Yenido an Hemolitik Hastalı 1

ISBT: Uluslararası Kan Transfüzyonu Toplulu u

HTR: Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

FUT1: Fukoziltransferaz 1

FUT2: Fukoziltransferaz 2

RhAG: Rh-ili kili glikoprotein

DAT: Direk Antiglobulin Testi

AT: ndirek Antiglobulin Testi

KKH: Kırmızı Kan Hücresi

OD: Optik Dansite

V G: ntravenöz mmünoglobulin

MCA- PSV: Orta Serebral Arter Pik Sistolik Akımı

NEC: Nekrotizan Enterokolit

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kan Grubu Sistemleri ve Antijenleri Tablosu	8
Tablo 2: ABO Gen ve Antijenlerinin Özeti	12
Tablo 3: Antijen Negatif Bireylere 1 Ünite Antijen Pozitif Kan Transfüzyonu Neticesinde Antikor Geliştirme Oranları	28
Tablo 4: Spesifik Antijenler Sonucu Fetus ve Yenidoğanda Gelişen YHH'nin İddeti	29
Tablo 5: Gebeler İçerisinde Alloimmünizasyon Sıklığı	38
Tablo 6: İndirek Antiglobulin Testi Pozitif Olan Gebelerde Antikor Tanımlanma Oranı	38
Tablo 7: 550 Gebede Tanımlanan Antikorlar ve Bu Antikorların Bütün Gebeler ve Antikor Tanımlanan Gebeler Arasındaki Sıklığı	39
Tablo 8: Antikor Tanımlanan 45 Gebenin Tanımlayıcı Bulguları	40
Tablo 9: Tanımlanan Antikorlar ve Bütün Gebeler Arasındaki Sıklığı ile Bu Antikorların Yol Açtığı Klinik Durumların Dağılımı	41
Tablo 10: Antikor Tanımlanan 45 Gebeden Doğan Bebeklerde Sarılık Görülme Oranı	42
Tablo 11: Antikor Tanımlanan 45 Gebeden Doğan Bebeklerin Fototerapi Alma Oranı	42
Tablo 12: Antikor Tanımlanan 45 Gebede İntrauterin Fetal Transfüzyon Yapılma Oranı	42
Tablo 13: Antikor Tanımlanan 45 Gebede Hidrops Fetalis Saptanma Oranı.....	43
Tablo 14: Antikor Tanımlanan 45 Gebede Önceki Gebeliklerinde Olumsuz Gebelik Öyküsü (Ölü Doğum, Düşük, Hidrops Fetalis, İnvasiv Plaseenta Vb.) Olanlar	43
Tablo 15: Antikor Tanımlanan 45 Gebeden Doğan Bebeklere Postnatal Exchange Transfüzyon Yapılma Oranı	43
Tablo 16: Antikor Tanımlanan 45 Gebelikte Fetal Ölümle Sonuçlanma Oranı.....	44
Tablo 17: Anti D Tanımlanan 37 Gebede Rh İmmünglobulin (Anti-D) ile	

Profilaksi Uygulanma Oranı	44
Tablo 18: Anti-D Antikoru Tanımlanan Gebelikler le Anti-D Dı ında Antikor Tanımlanan Gebeliklerde Ya , ndirek Antiglobulin Pozitifli inin Saptandı ı Gebelik Haftası ve Sırasının Kar ıla tırılması	45
Tablo 19: Anti-D Antikoru Tanımlanan Gebelikler le Anti-D Dı ında Antikor Tanımlanan Gebeliklerin Kar ıla tırılması	46

VII. EK L L STES

ekil 1. ABO Antijenlerinin Yapısı	11
--	-----------

1. G R ve AMAÇ

Fetus ve yenido anlarda eritrositlerin hemolizine en sık ABO ve Rh (D) uyu mazlıkları neden olmaktadır. ABO ve Rh (D) uyu mazlıkları dı ındaki hemolitik hastalık olgularında di er kan grubu uyu mazlıkları rol oynamaktadır (1).

Uygun ko ullarda antikor cevabı olu turabilecek çok sayıda eritrosit antijeni bulunmasına ra men anne ile bebek arasında kan uyu mazlıklarına en sık yol açan kan grubu antijenleri Rh sisteminde bulunan D, C, c, E antijenleri ve ayrıca Kell sisteminde bulunan K antijenidir. Literatürde özellikle anti-D, anti-K, anti-E, anti-c, anti-C ve di er uygunsuzluklara ba lı hemolitik hastalık olguları bildirilmi tir (1,2).

Kan grubu uyu mazlıkları genelde hafif-orta iddette yenido an hemolitik hastalı na (YHH) neden olur. Bununla birlikte ciddi hemolitik hastalık ekinde kar ımıza çıkabilen birçok uyu mazlık tipi vardır. Yenido an hemolitik hastalı ı, annede olu an ve plasentadan geçen IgG yapısındaki antikorlar nedeniyle eritrositlerin hemolize u raması ve eritrositlerin ya am süresinin kısılması ile olu an bir hastalıktır. Olu an hemoliz neticesinde yenido an döneminde hidrops fetalis, fetal anemi ve intrauterin kayıplar gibi ciddi tablolar gözlenmektedir. Ayrıca eritrosit antijenlerine ba lı olarak geli en antikorlar, yenido an döneminde uzamı sarılık etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Uzamı sarılıklı olgularda altta yatan nedenin belirlenmesi hastaların prognozu açısından önemlidir. Önceleri ön planda olan Rh sensitizasyonuna ba lı indirek hiperbilirübinemiler, Rh (anti-D) immünglobulin profilaksisinin yaygın kullanımı sonucu azalmı ve minör kan grubu uygunsuzluklarının etyolojideki oranı giderek artmı tir (3).

Minör kan grubu uyu mazlı ında fetal ve neonatal izoimmünizasyonun patofizyolojisi Rh uyu mazlı ındakine benzerdir. Antijenik stimülasyona cevap olarak ortaya çıkan ba langıçtaki maternal antikorlar IgM yapısındadır ve bu antikorlar plasentadan fetusa geçemeyece i için yenido anın hemolitik hastalı mın patogenezinde

önemi yoktur. Fakat izleyen antijenik stimülasyonlarda ve antijen pozitif gebeliklerde IgG antikor titreleri artar. Bu antikorlar annede indirek antiglobulin testi pozitifli ine neden olabilir ve plasentayı geçebilirler. Böylece fetus ve yenido anda de i en düzeyde hemolitik hastalı a neden olurlar (3,4).

Hemolitik hastalı a neden olan eritrosit alloimmünizasyonunun sıklı ını belirlemek üzere indirek antiglobulin testi pozitif olan 452 gebe kadın arasında yapılan bir çalı mada, hemolitik hastalı ın geli imine neden olan antikorların sıklı ı: anti-Kell % 22, anti-D % 18.4, anti-E % 14, anti-c % 5.8, anti-C % 4.7, anti-MNS % 4.7, anti-Fya (Duffy) % 5.4 ve anti-Jka % 1.5 olarak bildirilmi tir (4).

Anti-c ve anti-E iddetli yenido an hemolitik hastalı ına yol açabilir. Rh (anti-D) immünglobülin profilaksisinin yaygın kullanımına ra men anti-D, anti-Kell ve anti-E yenido an döneminde hemolitik hastalı a yol açan en sık nedenler arasındadır. Minör kan gruplarından anti-c daha ciddi hemolitik hastalık geli imine neden olabilmektedir. En yüksek bilirübin düzeyleri anti-c antikoruna ba lı hemolitik hastalı ı olan olgularda bildirilmi tir (5-7).

ndirek antiglobulin testi pozitif olan gebeliklerin ve bu gebelerde tanımlanan antikorların retrospektif olarak de erlendirilmesinin planlandı ı bu çalı mamızda, kendi hasta grubumuzda tanımlanan antikorların da ılımı ve bu antikorlar neticesinde yenido an döneminde ortaya çıkan klinik tabloların de erlendirilmesi amaçlanmı tır. Ülkemizde yapılmı ve hemolitik hastalı a neden olan eritrosit alloimmünizasyonunun sıklı ını belirleyen ve bu antikorların klinik etkilerini ortaya koyan uzun süreli ve geni kapsamlı bir çalı ma yoktur. Bu çalı ma ile bölgemizdeki gebelerde eritrosit alloimmünizasyonunun sıklı ını belirlemek, bu antikorların klinik etkilerini ortaya koymak, yenido an hemolitik hastalı ının önlenmesine yönelik yeni yakla ımların (antenatal tarama, koruma ve tedavi) geli tirilebilmesi için bundan sonra yapılacak çalı malara ık tutmak ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmı tır.

2. GENEL B LG LER

2.1. ER TROS T YÜZEY ANT JENLER VE KAN GRUPLARI

Kan grubu kısaca, “özgül bir allo-antikör tarafından saptanan, eritrosit yüzeyindeki kalıtsal bir karakter” olarak tanımlanmaktadır, dolayısıyla eritrosit yüzeyindeki kalıtsal karakterler de antijenleri ifade etmektedir. Kan grubundan söz edilebilmesi için eritrosit üzerindeki bu antijenlerin, özgül allo-antikörler aracılığıyla saptanabilir olması gereklidir. Eritrosit yüzey antijenleri kan grubu antijenleri olarak da bilinir (8).

Geçmişten günümüze kadar olan süreçte kan grubu antijenleri farklı ekollerde isimlendirilmiştir. Eskiden, yeni bulunan kan grubu antijenleri ya alfabetik olarak (ABO, MNS vb) ya da antijene spesifik antikörün ilk üreten kişinin ismi ile (Duffy, Diego vb) isimlendirilmekteydi (9), 1980’de ISBT (Uluslararası Kan Transfüzyonu Topluluğu) çalışmaları grubunun yaptığı çalışmaları ile durum değişti ve isimlendirmeye bir standart getirilmiştir. Buna göre, kan grubu sistemleri, koleksiyonlar ve serilere ait antijenler, numaralar ile sınıflandırılmaya başlanmıştır (10). ISBT sınıflamasına göre her kan grubu antijeni 6 basamaklı bir kimlik numarası ile isimlendirilir. Numaradaki ilk 3 rakam, antijenin bulunduğu grubu temsil ederken, kalan 3 rakam da antijenin kimliğini belirtir. Ayrıca her kan grubu sistemi alfabetik bir sembole sahiptir. Örnek olarak, ABO sisteminin numarası 001 ve A antijeni bu sistemin ilk antijenidir; bu isimlendirmeye göre A antijeni ISBT numarasına göre 001001 olarak veya ABO001 olarak isimlendirilir. Bu isimlendirmede sıfırlar atılabilir ve rakamlar arasına nokta konulabilir. Örnek olarak; A antijeni 1.1 veya ABO1 olarak gösterilebilir. Bu terminoloji veri tabanları ve sınıflama sistemleri için kullanılmaktadır fakat birçok laboratuvar hala klasik terminolojiyi kullanmaktadır.

Numaralandırılan kan grubu antijenlerinin sayısı, 1990’da 242 (11), 1995’te 254 (12) olarak belirlenmiştir. Bugün ise 297’si 33 kan grubu sisteminde yer almak üzere toplam 339 kan grubu antijeni bulunmaktadır (10,13-15).

2.1.1. Eritrosit Yüzey Antijenleri (Kan Grubu Antijenleri) Yapısı, Genel Özellikleri ve Görevleri

Eritrosit yüzey antijenleri protein, glikoprotein ve glikolipid yapılarda olabilmektedir. Kan grubu proteinleri eritrosit membranına entegre yapılardır. Eritrosit membranından geçi yapıp yapmamaları ve C - N terminallerinin konumuna göre (Tip 1, 2, 3 ve 5 glikoproteinler) sınıflandırılırlar (8,9). Eritrosit membranında, eksternal bölgesi bulunmayan Tip 4 glikoproteinler ise bulunmamaktadır (8) Karbonhidrat yapısındaki antijenlere örnek ABH, Lewis, P, I antijenleridir. Protein yapısındaki antijenlere örnek ise Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Xg antijenleridir.

Karbonhidrat Yapıdaki Antijenlerin Genel Özellikleri unlardır:

- Membranlarda ve çözünmü olarak vücut sıvılarında bulunurlar.
- Tüm bireylerde bulunan glikozil transferazlar iskelet görevi gören yapıların olu umunu sa lar.
- Di er glikozil transferazlar ise alleliktir, de i ik kan grup antijenlerinin yapısını olu tururlar.
- Olu an mmün yanıt timus ba ımsızdır ve IgM tipi antikorlar olu ur.

Protein Yapıdaki Antijenlerin Genel Özellikleri unlardır:

- Kimyasal yapıları çok daha karma ıktır.
- Timus ba ımlı immün yanıt olu tururlar.
- Olu an antikorlar IgG yapısındadır.
- Ekstravasküler hemoliz olu turur.

Antijenlerin bazıları sadece eritrosit yüzeyinde bulunurken, bazıları ise di er kan ve doku hücrelerinde de bulunmakta, hatta suda çözünür maddeler aracılı ıyla doku sıvılarına ve sekresyonlara ta ınabilmektedir. Beraberinde, bu antijenlerin bazıları

sadece insanlarda bulunurken, bazı antijenlerin da ılımı çok yaygın olup, bitkilere ve mikroplara kadar da ılım gösterebilmektedir (16).

Birçok eritrosit yüzey antijeninin önemi tam olarak bilinmiyor ve hatta bazı eritrosit yüzey antijenlerinin eritrosit membranından kaybolmasıyla herhangi bir sorun olu madı ı gösterilmi tir (9).

Eritrosit yüzey antijenlerinin i levleri unlardır:

- Önemli biyolojik moleküllerin eritrosit membranından transportu,
- Hücre adezyonu ve dı uyarılar için reseptör görevi,
- Eritrosit yıkımını önleyen otolog kompleman regülatörleri, enzimler,
- Eritrosit membranını hücre iskeletine ba layan yapılar,
- Hücreyi mekanik hasar ve mikrobik saldırılardan koruyan ekstrasellüler karbonhidrat matriks kaynakları oldu u dü ünülmektedir (8).

2.1.2. Eritrosit Yüzey Antijenlerine Kar ı Olu an Antikorlar ve Genel Özellikleri

Eritrosit yüzey antijenlerine spesifik olarak olu an, plazmada bulunan ve kan grubu antikorları olarak tanımlanan bu antikorlar genellikle IgM veya IgG yapısındadır. Bu antikorlar nadiren IgA yapısında olabilirler. IgM yapısındaki antikorlar genellikle karbonhidrat yapıdaki antijenlere kar ı geli irken, IgG yapıda olanlar protein yapıdaki antijenlere kar ı geli ir. nsanlarda bu antikorların geli imi iki ekilde olmaktadır. Birinci grup antikor, ki ilerinin kendilerinde bulunmayan ABO antijenlerine kar ı ya amlarının ilk döneminde geli tirdi i “do al” antikorlardır ve bunlar genellikle IgM yapısındadır. Di er grup ise, gebelik-do um sırasında maternal dola ıma geçen fetal hücreler veya transfüzyon ile verilen eritrositlerin yol açtı ı immünizasyon sonucunda geli en “immün” antikorlardır ve a ırlıklı olarak IgG yapısındadır. Kan grubu antikorları, ölümlü sonuçlanabilen hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına (HTR) neden olabildikleri gibi, IgG yapıda olan kan grubu antikorları da gebelik sırasında plasentayı geçip fetal hücreleri hemolize u ratarak fetüs ve yenido anın hemolitik hastalı ına da (YHH) neden olabilirler (8). Di er bir deyi le, kan grubu antikorları hem transfüzyon hem de gebelik süreci açısından önemli yapılardır.

2.1.3. Kan Grubu Antijenlerinin Sınıflandırılması

Kan grubunu kısaca, “özgül bir allo-antikör tarafından saptanan, eritrosit yüzeyindeki kalıtsal bir karakter” olarak tanımlamı ve eritrosit yüzeyindeki kalıtsal karakterleri de antijenler olarak ifade etmiştir. Kan grubundan söz edilebilmesi için eritrosit üzerindeki bu antijenlerin, özgül allo-antikörler aracılığıyla saptanabilir olması gereklidir (8). 1900’lerin başlarında Landsteiner’in ABO kan grubu sistemini bulması ile başlayan süreci, 1910’da ABO kan gruplarının kalıtsal karakterler olduğunu bulunması, 1950’lerde ABO kan grubu antijenlerinin glikoprotein veya glikolipitler üzerindeki oligosakkarid zincirler olduklarının gösterilmesi ve 1990’da ABO antijenlerinin sentezlenmesinden sorumlu olan enzimleri kodlayan genin kopyalanması izlemiştir (8). Bu süreç içerisinde yapılan çeşitli araştırmalar ile birçok kan grubu antijeni bulunmuştur. Bugün 297’si 33 kan grubu sisteminde yer almak üzere toplam 339 kan grubu antijeni bulunmaktadır (Tablo 1). Bu antijenler seriler, koleksiyonlar ve kan grubu sistemleri, olmak üzere 3 ana başlıkta toplanmıştır (10-13).

2.1.3.1. Seriler

Eritrosit antijenleri, bir kan grubu sistemine veya koleksiyonlara dahil edilemiyorsa seriler olarak tanımlanır. Görülme sıklığı %1’den az olan düşük sıklıktaki antijenler “700 Serisi” içerisinde, görülme sıklığı %90’dan fazla olan yüksek sıklıktaki antijenler “901 Serisi” içerisinde sınıflandırılır (13). “700 Serisi” içerisinde 18 antijen bulunurken “901 Serisi” içerisinde 6 antijen bulunmaktadır.

2.1.3.2. Koleksiyonlar

Genetik, serolojik veya biyokimyasal olarak birlikte kategorize edilebilen iki veya daha fazla sayıda antijen, yeni bir sistem oluşturabilmek için yeterli kanıtı sahip değil ise bu antijenler bir kan grubu koleksiyonu olarak tanımlanır (8,9). İmdiye kadar 7 tane koleksiyon tanımlanmıştır. Genetik olarak farklılığı kanıtlanan koleksiyon antijenlere ise kan grubu statüsü verilir (9).

2.1.3.3. Sistemler

Genetik olarak birbirleriyle ili kili olan kan grubu antijenleri kan grubu sistemleri içerisinde toplanmı tır (Tablo 1). Bir kan grubu sisteminden söz edebilmek için, kodlayıcı genlerin, di er genlerden ba ımsız olarak ebeveynden aktarılması ve özel bir kromozomal görevi olmalıdır. Bu sayede, bir kan grubu sistemine ait antijenler, ya tek bir polimorfik gen ya da genellikle ortak atadan gelen kom u homolog genler tarafından kontrol edilir (16). Di er bir ifade ile her kan grubu sistemi bir ya da iki-üç yakın ili kili genden olu an, kısıtlı rekombinasyon gösteren, benzer sekansları olan gen kümeleri tarafından kodlanır ve her kan grubu sistemi farklı bir genetik yapıya dayanır (8,16).

Tablo 1: Kan Grubu Sistemleri ve Antijenleri Tablosu (10-13)

No	Sistem adı	Sembol	Gen	Kromozom lokasyonu	Antijen sayısı	Antijenler
001	ABO	ABO	ABO	9q34.2	4	A,B,AB,A1
002	MNS	MNS	GYPA, GYPB, GYPE	4q31.21	46	M,N,S, s, U, He, Mia, Mc, Vw, Mur, Mg, Vr, Me, Mta, Sta, Ria, Cla, Nya, Hut, Hil, Mv, Far, sD, Mit,Dantu, Hop, Nob, Ena, ENKT, N, Or, DANE, TSEN,MINY, MUT, SAT, ERIK, Osa, ENEP,ENEH, HAG,ENAV, MARS,ENDA,ENEV, MNTD
003	PIPK	PIPK	A4GALT	22q13.2	3	P1,PK,NOR
004	Rh	RH	RHD, RHCE	1p36.11	54	D, C, E, c, e, f, Ce, C ^w , C ^x , V, E ^w , G, Hr ₀ , Hr, hr ^s , VS, C ^G , CE, D ^w , c-like, cE, hr ^H , Rh29, Go ^a , hr ^B , Rh32, Rh33, Hr ^B , Rh35, Be ^a , Evans, Rh39, Tar, Rh41, Rh42, Crawford, Nou, Riv, Sec, Dav, JAL, STEM, FPTT, MAR, BARC, JAHK, DAK, LOCR, CENR, CEST, CELO, CEAG, PARG, CEVF
005	Lutheran	LU	LU	19q13.32	20	Lu ^a ,Lu ^b , Lu6,Lu9, Lu8,Lu14, Au ^a ,Au ^b ,Lu3, Lu4, Lu5, Lu7, Lu11, Lu12, Lu13, Lu16, Lu17, Lu20, Lu21,LURC
006	Kell	KEL	KEL	7q34	35	K, k, Kp ^a , Kp ^b , Ku, Js ^a , Js ^b , Ul ^a , K11, K12, K13, K14, K16, K17, K18, K19, Km, Kp ^c , K22, K23, K24, VLAN, TOU, RAZ, VONG, KALT, KTIM, KYO, KUCI, KANT, KASH, KELP, KETI, KHUL,KYOR
007	Lewis	LE	FUT3	19p13.3	6	Le ^a ,Le ^b ,Le ^{ab} , le ^{bH} ,ALe ^b ,BLe ^b

008	Duffy	FY	DARC	1q23.2	6	Fy ^a , Fy ^b , Fy ³ , Fy ⁴ , Fy ⁵ , Fy ⁶
009	Kidd	JK	SLC14A1	18q12.3	3	Jk ^a , Jk ^b , Jk ³
010	Diego	DI	SLC4A1	17q21.31	22	Di ^a , Di ^b , Wr ^a , Wr ^b , Wd ^a , Rb ^a , WARR, ELO, Wu, Bp ^a , Mo ^a , Hg ^a , Vg ^a , Sw ^a , BOW, NFLD, Jn ^a KREP, Tr ^a , Fr ^a , SW1, ve DISK
011	Yt	YT	ACHE	7q22.1	2	Yt ^a , Yt ^b
012	Xg	XG	XG, MIC2	Xp22.33	2	Xg ^a , CD99
013	Scianna	SC	ERMAP	1p34.2	7	Sc1, Sc2, Sc3, Rd, STAR, SCER, SCAN
014	Dombrock	DO	ART4	12p12.3	8	Do ^a , Do ^b , Gy ^a , Hy, Jo ^a , DOYA, DOMR, DOLG
015	Colton	CO	AQP1	7p14.3	4	Co ^a , Co ^b , Co3, Co4
016	Landsteiner-Wiener	LW	ICAM4	19p13.2	3	LW ^a , LW ^{ab} , LW ^b
017	Chido / Rodgers	CH/RG	C4A, C4B	6p21.3	9	Ch1, Ch2, Ch3, Ch4, Ch5, Ch6, WH, Rg1, Rg2
018	H	H	FUT1	19q13.33	1	H
019	Kx	XK	XK	Xp21.1	1	KX
020	Gerbich	GE	GYPC	2q14.3	11	Ge2, Ge3, Ge4, Wb, Ls ^a , An ^a , Dh ^a , GEIS, GEPL, GEAT, GET1
021	Cromer	CROM	CD55	1q32.2	18	Cr ^a , Tc ^a , Tc ^b , Tc ^c , Dr ^a , Es ^a , IFC, WES ^a , WES ^b , UMC, GUTI, SERF, ZENA, CROV, CRAM, CROZ, CRUE, CRAG
022	Knops	KN	CRI	1q32.2	9	Kn ^a , Kn ^b , McC ^a S11, Yk ^a , McC ^b , S12, S13, KCAM
023	Indian	IN	CD44	11p13	4	In ^a , In ^b , INFL, INJA
024	Ok	OK	BSG	19p13.3	3	Ok ^a , OKGV, OKVM
025	Raph	RAPH	CD151	11p15.5	1	MER2
026	John Milton Hagen	JMH	SEMA7A	15q24.1	6	JMH, JMHK, JMHL, JM HG, JMHM, JMHQ
027	I	I	GCNT2	6p24.2	1	I
028	Globoside	GLOB	B3GALT3	3q26.1	1	P
029	Gill	GIL	AQP3	9p13.3	1	GILL
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	RHAG	6p21-qter	4	Duclos, OI ^a , DSLK ^a , RHA G 4
031	FORS	FORS	GBGT1	9q34.13	1	FORS1
032	JR	JR	ABCG2	4q22	1	Jr ^a
033	LAN	LAN	ABCB6	2q36	1	LAN

2.2. KAN GRUBU S STEMLER

Ba lca önemli kan grup sistemleri, sahip oldukları antijenler, önemli antikorları ve bu antikorların klinik önemi a a ıda anlatılacaktır.

2.2.1. ABO (ISBT 001) ve H (ISBT 018) Kan Grup Sistemi

Landsteiner'in 1900'de ABO kan gruplarını bulması ile ba layan süreci, 1910'da ABO kan gruplarının kalıtsal karakterler oldu unun bulunması, 1950'lerde ABO kan grubu antijenlerinin glikoprotein veya glikolipitler üzerindeki oligosakkarid zincirler olduklarının gösterilmesi ve 1990'da ABO antijenlerinin sentezlenmesinden sorumlu olan enzimleri kodlayan genin kopyalanması izlemi tir (8).

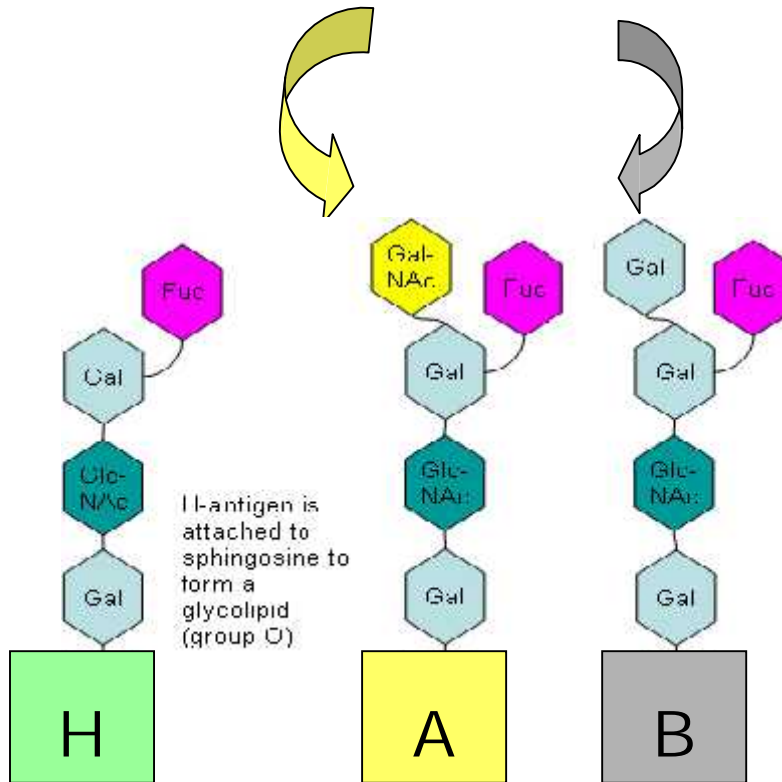
ABO sistemi A, B, AB ve O fenotiplerinden olu maktadır. Bu dört fenotip farklı toplum ve bölgelerde de i ik sıklıklarda görülür. O fenotipi dünyada en yaygın bulunan fenotip olup, onu A ve B takip eder. AB ise en az rastlanan fenotiptir (8). ABO sistemi, 9. kromozom üzerinde, 9q34.1-q34.2'de bulunan ABO geninin A ve B alellerinin ürünleri olan A ve B antijenlerinden olu maktadır (9). A ve B'ye göre çekinik olan O aleli herhangi bir antijen üretiminde rol oynamaz. *A/A* ve *A/O* genotipi A fenotipine, *B/B* ve *B/O* genotipi B fenotipine, *A/B* genotipi AB fenotipine ve *O/O* genotipi de O fenotipinin olu masını sa lamaktadır.

A, B ve AB antijenlerine temel olu turan, *FUT1* geninin ürünü olan bir fukoziltransferaz tarafından dolaylı olarak sentezlenen "H" antijeni, hemen hemen herkesin eritrositleri üzerinde bulunmaktadır (8). *FUT1* geni farklı bir kromozomda (19. Kromozom üzerinde, 19q13.3'da) bulundu undan H antijeni, ayrı bir kan grubu sistemi olan H sisteminin bir antijeni olup, A ve B antijenleri için gerekli bir yapıdır. Bu antijen, A ve B transferaz aracılı ı ile A ve B antijenlerini olu turacak ekerlerin eklenebilmesi için gerekli yapıyı olu turur. H antijeni O grubu bireylerde A, B veya AB'ye dönü türülemeden öylece kalır.

FUT1 geninde inaktive edici homozigot mutasyonlar olu ması neticesinde ortaya H antijeni olmayan, dolayısı ile A veya B antijenleri üretilmeyen O grubu eritrositler çıkar. Ortaya çıkan bu fenotipe Bombay fenotipi denir. Bu fenotipteki (Bombay) ki iler anti-A ve anti-B'ye ek olarak anti-H'da üretirler. Anti-H, iddetli HTR ve YHH'na yol

açma potansiyeli olan klinik olarak önemli bir antikordur ve ciddi transfüzyon problemlerine yol açabilir (8).

En immünojenik kan grubu antijenleri olan A ve B antijenleri, eritrosit yüzey protein ve lipitlerine ba lanmış oligosakkaritlerdir (9). Oligosakkaritler, spesifik bir transferaz aracılığıyla uç uca eklenmiş monosakkaritlerden (*D-glikoz*, *D-galaktoz*, *D-mannoz*, *N-asetil-D-glikozamin*, *N-asetil-D-galaktozamin* ve *L-fukoz*) meydana gelir. A alelinin ürünü olan A-transferaz (N-asetil-D-galaktozil transferaz), Gal rezidüye, N-asetil-D-galaktozamin transferini sağlarken, B alelinin ürünü olan B-transferaz (Galaktozil transferaz), Gal rezidüye Galaktoz transferini sağlar. O aleli hiçbir aktif enzimi üretmez ve bunun sonucunda Gal rezidü de i tirilemeden kalır ve H antijenini eksprese eder (8) (ekil-1, Tablo 2).



ekil-1: ABO Antijenlerinin Yapısı (8)

ABO kan grubu sistemi transfüzyon tıbbındaki en önemli kan grubu sistemidir ve ABO sisteminde, A/B antijenlerini taşımayan bireylerde genellikle anti-A/anti-B antikorları bulunmaktadır (yeni doğan bebekler hariç). ABO aglütininleri (anti-A ve

anti-B antikorları) genellikle 3. ayda saptanmaya başlar ve titreleri ya ile birlikte artarak erkin düzeyine 5 ile 10 yaş arasında ulaşır (17-19).

Fetal hayat ve yenidoğan döneminde eritrosit membranı, oligosakkaritlerinin lineer yapısı nedeniyle daha az antijenik bölge taşır. Yetişkinlerde dallanarak daha fazla antijen taşımayı sağlayan bu yapı nedeniyle yenidoğanlarda daha az antijen bulunmaktadır. Bu durum, ABO sistem antikorlarının Rh sistem antikorlarına göre daha zayıf YHH oluşturma nedenlerinden birini oluşturmaktadır (20-22).

Tablo 2. ABO Gen ve Antijenlerinin Özeti

Fenotip	Antikor	Antijenik yapı	Gen ürünü	Gen
A	Anti-B	N-asetil-galaktozamin	A transferaz	9q34.1-q34.2
B	Anti-A	D-galaktoz	B transferaz	9q34.1-q34.2
AB	Yok	N-asetil-galaktozamin D-galaktozamin	A transferaz B transferaz	9q34.1-q34.2
O	Anti-A ve Anti-B	L- fukoz	Fonksiyonsuz A transferaz ya da B transferaz veya hiç enzim yok	Gen yok ya da fonksiyonsuz

2.2.2. Rh Kan Grup Sistemi (ISBT 004)

Landsteiner ve Wiener, 1940 yılında, Rhesus maymunlarına karşı oluşturulan tavşan serumunun, insan serum örneklerinin % 85'ini aglütine ettiğini bulmuşlar ve bu serumu “Rh faktör” veya “Antiglobulin serumu” adını vermişlerdir. Aglütine olan eritrositler Rh (+) olarak tanımlanmıştır. Takiben Rh kan grupları tanımlanmış ve de iki adlarla sınıflandırılmıştır (23-25).

Rh kan grubu sistemi, iki yakın ilişkili homolog gen tarafından kodlanan iki ayrı protein üzerinde yer alan çok sayıda antijenden oluşan oldukça karmaşık bir kan grubu sistemidir. Güçlü immunojenik özelliği nedeniyle, ABO sistem antijenleri ile birlikte kan gruplamada rutin olarak bakılan “D” antijeni, çeyrekli zayıf ve/veya eksik ekspres edilen antijenik varyasyonları nedeniyle transfüzyon uygulamalarında büyük önem taşımaktadır (26).

Rh sistemi iki genetik loküsün (*RHD* ve *RHCE*) kontrolü altındadır. Loküslerden birisi D üretilip üretilmeyeceğini kodlarken, diğeri C veya c'nin ve E veya e'nin üretiminden sorumludur. *RHD* ve *RHCE* alelleri birbirlerinden 31-35 aminoasitlik farklılık gösteren 417 aminoasitlik RhD ve RhCcEe proteinlerini kodlarlar (8,27).

Rh proteinleri 6 intraselüler, 6 ekstrasellüler halkası ve 12 membran geçi bölgesi olan bir yapıdır. N ve C terminalleri sitozolde yer almaktadır. Rh sisteminin karmaşık 1 Rh proteinlerinin bu yapısından kaynaklanmaktadır. Rh antijenlerini taşıyan yapı ekstrasellüler halkadır ve bu halkaların birbirleriyle olan ilişkileri nedeniyle Rh antijenleri yapısaldır. C/c antijenleri ikinci, E/e antijenleri ise dördüncü ekstrasellüler halkada bulunmaktadır (9).

Rh proteinleri eritrosit membranında bulunan Rh-ili kili glikoprotein (RhAG) ile yakın ilişkili olarak bulunurlar (9). 6. kromozomda bulunan RHAG geni tarafından kodlanan ve 30. kan grubu sistemi olarak kabul edilen RhAG, Rh antijenlerinin ekspresyonunda önemli rol oynar ve yokluğunda Rh antijenleri eksprese edilemez. Dolayısıyla RhAG ile bir kompleks halinde eksprese edilmesi gereken Rh proteinleri, bu kompleks sadece eritroid seri üzerinde oluşabilir, sadece eritrositler üzerinde bulunmaktadır (9,28).

Rh kan grubu sistemi içerisinde 54 adet antijen bulunmaktadır. Bu antijenler: D, C, E, c, e, f, Ce, C^w, C^x, V, E^w, G, Hr_o, Hr, hr^s, VS, C^G, CE, D^w, c-like, cE, hr^H, Rh29, Go^a, hr^B, Rh32, Rh33, Hr^B, Rh35, Be^a, Evans, Rh39, Tar, Rh41, Rh42, Crawford, Nou, Riv, Sec, Dav, JAL, STEM, FPTT, MAR, BARC, JAHK, DAK, LOCR, CENR, CEST, CELO, CEAG, PARG ve CEVF'dir (Tablo 1). Rh kan grubu sistemi içerisinde bulunan bu 54 tane antijen içerisinde en yaygın ve önemli olanları D, C, E, c ve e antijenleridir. Kan transfüzyonu ve gebelik sonucunda C, c, E ve e antijenlerine karşı bireyler alloimmunizasyon geliştirse de bu antijenlerin immunojenitesi D antijenine oranla oldukça azdır.

A ve B'den sonraki en önemli kan grubu antijeni Rh D antijenidir. D+ ve D- fenotipler sırasıyla Rh(+) ve Rh(-) olarak adlandırılır. D- fenotip, RhD proteininin yokluğundan kaynaklanır ve bu durum d sembolü ile ifade edilir. Beyaz ırkta D- fenotip hemen her zaman RHD delesyonunun homozigot olarak bulunmasından kaynaklanırken, D- siyah Afrikalıların 2/3'ünde RHD geni çeyrek oranla inaktif olduğu için D proteini üretilmemektedir. D+ bireyler ise RHD varlığı için homozigot

veya heterozigot olabilirler (8). Sıklık bölgelere göre de i iklikler gösteren D antijeni Avrupa ve Kuzey Amerikalı beyazlarda % 82-88, Afrikalılarda % 95, bazı Uzak Do u toplumlarında % 100 ve ülkemizde % 87,3 sıklıkta görülmektedir (26,29).

D antijeni 30 antijenik epitop bulundurur (9) ve ço unlukla RHD genindeki mutasyonlardan kaynaklanan varyantları vardır. Pek çok D varyantı, RhD proteininde bir veya daha fazla sayıda aminoasit de i ikli ine yol açan, RHD genindeki mis-sense mutasyonlardan kaynaklanır (8,30).

Bu varyantlar iki gruba ayrılır:

1. Zayıf D: Zayıf D olarak tanımlanan bireylerde D antijeni zayıf olarak eksprese edilir. D antijeninin yapısı bozulmadı ndan ve tüm D epitopları bulundu undan, zayıf D bireyler normal bir D antijeni ile kar ıla tıklarında immünizasyon geli tirmezler ve anti-D üretmezler.

Zayıf D antijenine, beyazlarda % 0,4–1 oranında rastlanır ve genellikle C ve E ile birlikte bulunur. Siyahlarda ise, % 3–4 oranında rastlanmakta ve c ve e ile birlikte görülmektedir. Zayıf D eritrositler, normal D hücrelerinden daha az immünojeniktir. Hassas anti-D serumlarla direkt aglutinasyon ölçülebilir (Zayıf D fenotipi). Kan bankaları, her Rh negatif bireyin, gerçekten RHD negatif olup olmadı ndan emin olmalıdırlar. Bu amaçla verici kanı zayıf D için test edilmelidir, e er pozitif ise RhD (+) kabul edilir. Alıcıdaki zayıf D'nin ise tespit edilmesine gerek yoktur. Zayıf D antijenine sahip gebeler, RHD (+) olarak kabul edilmelidir ve bu gebelerde Rh (anti-D) immunglobulin profilaksisine gerek yoktur. Fakat RhD negatif bir gebeye zayıf D pozitif bir kan ürünü transfüze edilirse gebede D antijenine kar ı immünizasyon geli ir. Benzer ekilde zayıf D antijeni ta ıyan fetuslarda, gebe Rh (-) ise, Rh D immünizasyonu geli imini önlemek için gebeye Rh (anti-D) immunglobulin profilaksisi yapılmalıdır (31-33).

2. Parsiyel D: Parsiyel D olarak tanımlanan bireylerde D epitoplarının yalnızca bir kısmı, normal veya zayıf olarak eksprese edilir. Yani D antijenin bir bölümü eksiktir ve D antijeni ile immünize olduklarında kendilerinde bulunmayan epitoplara kar ı antikor

üretebilirler. Bu antikor, normal D fenotipe sahip eritrositlerle test edildi inde anti-D özellik gösterir. Parsiyel D antijeni taşıyan olgularda, Rh/Rh alloimmunizasyonu görülmektedir. Fenotip Rh (+)'dir. Bu olgular, Rh (-) gibi görülmeli ve bu gruplara Rh (anti-D) immunglobulin profilaksisi uygulanmalıdır (31-33).

Rh sisteminin varyasyonlarının yanı sıra hiçbir Rh antijeninin eksprese edilmediği bir fenotipi de (Rh_{null}) bulunmaktadır. Bu eritrositler morfolojik ve fonksiyonel olarak anormaldir. Rhnull bireyler immünize edildiklerinde, her iki Rh proteininde bulunan epitoplara karşı bir antikor üretirler ve bu antikorlar Rhnull dışındaki tüm eritrositlerle reaksiyona girerler. Bu durum, RHAG geni homozigot olarak inaktif olan kişilerde ortaya çıkabildiği gibi, RHD geni bulunmayan ve RHCE geninde inaktive edici homozigot bir mutasyonu olan kişilerde de gelişebilmektedir. Öte yandan, RHAG'deki bazı mutasyonlar düşük miktarlarda RhAG üretimine izin verebilmekte ve tüm Rh antijenleri düşük miktarlarda eksprese edilebilmektedir (Rhmod) (8). Rhnull ve Rhmod bireylerin çoğunda splenektomi gerektirecek düzeyde hemolitik anemi görülür.

Transfüzyon tıbbında, anti-D, anti-A ve anti-B'den sonra klinik olarak en önemli eritrosit antikorudur ve genellikle IgG yapısındadır, ancak bazen IgM de olabilir (9).

İddetli HTR'ye ve plasentayı geçebildiği için ciddi YHH'ye yol açabilir. Rh sistem antikorları genellikle IgG yapıda olduğundan ve IgG'ler komplemanı nadiren aktive ettiklerinden HTR, geç tiptir (19), tipik olarak ekstravaskülerdir (18) ve yıkım dalakta gerçekleşir. Bu tür HTR'lerde asıl neden anti-D'ler olsa da, anti-C, anti-E ve anti-e de bu reaksiyona neden olabilmektedir. Rh antikorları ayrıca, YHH'nin en önemli nedenidir (9). Anti-D ve anti-c iddetli YHH'ye neden olurken (34-35), anti-C (2), anti-E (36) ve anti-e (37) orta iddette YHH'ye neden olmaktadır.

2.2.3. Kell Kan Grup Sistemi (ISBT 006)

Kell kan grubu sistemi 1946 yılında keşfedilmiştir ve ilk keşfedildiği bebeğin annesinden ismini almıştır. Kell kan grubu sistemi 35 adet antijen içerir. Bunlar; K, k, Kp^a , Kp^b , Ku, Js^a , Js^b , $U1^a$, K11, K12, K13, K14, K16, K17, K18, K19, Km, Kp^c , K22, K23, K24, VLAN, TOU, RAZ, VONG, KALT, KTIM, KYO, KUCI, KANT, KASH, KERP, KETI, KHUL ve KYOR'dır.

Kell sistem antijenleri eritrosit membranında dü ük yo unlukta bulunmasına rağmen, immün sistemi uyarıcı etkisi güçlüdür. Transfüzyon prati indeki önemi açısından ABO ve Rhesus sisteminden sonra gelir. Sistemi kontrol eden genler 7 nolu kromozom üzerinde bulunur ve 22 allelden oluşur. Başlıca önemli antijenleri: K ve k, Kp^a ve Kp^b, Js^a ve Js^b'dir ve içlerinde en güçlüsü K antijendir. Yüksek frekanslı bir antijen olan k antijeni siyah ve beyaz ırkta % 98'in üzerinde saptanır. K antijeni ise daha az görülür. Kp^b ve Js^b de yüksek frekanslı antijenlerdir (38).

Bu sistemin antijenleri fetus gelişiminin erken dönemlerinden itibaren yapılır. Kell antijenlerine karşı oluşan antikorlar genellikle IgG yapısındadır ve bu antikorlar sıklıkla oluşan ciddi transfüzyon reaksiyonlarına ve yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olurlar. Kell sistemine ait antijenler, D antijeninden sonra antijenitesi en kuvvetli yapılardır (39).

Sadece k antijeni olmayan bireylerde (örneğin: KK fenotipi bireylerde) anti-k gelişir ve bu yüzden anti-k gelişmesi çok yaygın değildir. Buna karşın k antijeni oldukça immunojeniktir ve anti-k hem YHH hem de HTR ile karşımıza çıkabilmektedir. Daha az yaygın olmalarına rağmen diğer Kell kan grubu antijenleri de klinik açıdan önemlidir (40).

Ayrıca, anti-K ile ilişkili olarak ortaya çıkan YHH anti-D ile ortaya çıkandan daha az seyredir. Bu durumun nedeninin ise Kell antijenlerinin, fetal hücrelerde ve eritroid öncü hücrelerde daha iyi ekspres edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Anti-K'nın hemolize yol açmasının yanı sıra eritropoezi de baskılandığı bilinmektedir (41,42).

2.2.4. Duffy Kan Grup Sistemi (ISBT 008)

İlk tarif edildiği hastadan ismini almıştır (43). Fy olarak sembolize edilir, 7 farklı Duffy antijeni bilinmektedir, bunlar sırasıyla; Fy^a, Fy^b, Fy³, Fy⁴, Fy⁵, Fy⁶ ve Fy^x'dir. Antijenlerin farklı toplumlardaki sıklığı çok değişkendir, en önemli antijenleri, Fy^a ve Fy^b'dir, bu iki antijen varsa Fy³'de vardır, yoksa Fy(a-b-) Fy³'de bulunmaz. Fy(a-b-) fenotipi sıtmaya dirençlidir (44).

ABO, Rh ve Kell sistemlerinden daha az immunojeniktir. Duffy antijenlerine karşı oluşan antikorlar IgG yapısında olup hemolitik reaksiyonlara (HTR VE YHH) neden olabilirler.

Duffy antikorları genellikle IgG yapısındadır. Anti-Fy^a yaygın bir antikordur ve orta derecede ve iddetli YHH ile ili kilidir. Goodrick ve ark. yaptıkları bir çalı mada Anti-Fy^a saptanan 26 gebenin bebeklerinin 10'unda hafif derecede YHH bulguları gözlenirken, 3'ünde ise iddetli YHH bulguları gözlenmiştir. iddetli YHH bulguları gözlenen 2 vakaya da intrauterin transfüzyon yapıldı ı bildirilmiştir (45). Anti-Fy^b ise yaygın değildir, hafif HTR ve nadir olarak da YHH ile ili kilidir. Diğer Duffy antikorları ise çok daha nadir görülür (1,3,30).

2.2.5. Kidd Kan Grup Sistemi (ISBT 009)

Kidd sistemi ismini ilk olarak serumunda bu antikor tanımlanan kadının isminden almıştır. Bilinen üç antijenli, Jk^a, Jk^b, Jk³, basit bir sistemdir. Dört fenotipi vardır, Jk(a-b-) fenotipi çok nadirdir ancak bazı Pasifik adalarındaki toplumlarda sık görülür. Fetustaki gelişimi iyidir, kordon kanındaki eritrositlerde gösterilebilir. Antikorlar ço unlukla IgG tabiatındadır ve daima kompleman ba larlar. Hemolitik transfüzyon reaksiyonu veya yenido anın hemolitik hastalığı yapma potansiyeli vardır. Konsantrasyonu çabuk dü tü ü için rutin tarama testlerinde fark edilmeyebilirler (38).

2.2.6. MNS Kan Grup Sistemi (ISBT 002)

MNS kan grubu sistemi 1927 yılında bulunan ve 46 antijene sahip oldukça karışık bir kan grup sistemidir. Bu antijenler M, N, S, s, U, He, Mi^a, M^c, Vw, Mur, M^g, Vr, M^e, Mt^a, St^a, Ri^a, Cl^a, Ny^a, Hut, Hil, M^v, Far, s^D, Mit, Dantu, Hop, Nob, En^a, ENKT, N, Or, DANE, TSEN, MINY, MUT, SAT, ERIK, Os^a, ENEP, ENEH, HAG, ENAV, MARS, ENDA, ENEV ve MNTD'dir. En iyi bilinen ba lıca antijenleri; M, N, S, s, ve U antijenidir ve 8 farklı fenotipik kombinasyon gösterebilir. Transfüzyon prati i açısından S, s ve U antijenleri çok önemlidir. Bu sistem pek çok düşük frekanslı antijen içermesine rağmen, U antijeni aksine yüksek frekanslı bir antijendir. Anti-M ve anti-N antikorları tipik olarak IgM yapısındadır ve so ukta reaktiftir. MNS sistemindeki antijenlere karşı antikor yapımı do al yoldan oluşabilir. Diğer antikorlar IgG yapısında oluşursa, yenido anın hemolitik hastalığı na neden olabilir (46).

2.2.7. P Kan Grup Sistemi ve İlişkili Antijenler (ISBT 003)

P sistemi, Landsteiner ve Levine tarafından 1927 yılında bulunmuştur (30). P kan grup sisteminde, diğer sistemlerden farklı olarak, sadece bir antijen vardır, bu antijen P₁-antijeni olarak adlandırılır. Beyaz ırkın % 79'unda bulunur, antijen miktarı kişiden kişiye farklılıklar gösterir ve yedi yaşımdan önce tam olarak yapılamaz. P₁ antijeni üretmeyen kişilere P₂ grup denir, fakat P₂ antijeni veya antikoru diye bir şey söz konusu değildir. Anti-P₁, IgM tabiatında soğuk antikordur. Yeniden anemolitik hastalığına yol açmaz nadir de olsa hemolitik transfüzyon reaksiyonuna yol açtığını bildiren yayınlar vardır (47).

2.2.8. Lutheran Kan Grup Sistemi (ISBT 005)

İlk Lutheran kan grup antikoru (anti-Lu^a) 1946 yılında daha önceden kan transfüzyonu yapılmış olan Lutheran isimli hastanın serumunda saptanmıştır. Örnek üzerindeki etikette hasta ismi yanlış yazıldığından sistem Lutheran olarak adlandırılmıştır (48).

Bu sistemde 20 antijenik yapı olduğu bilinmektedir ve bunların çoğu toplumlarda yüksek oranda bulunur. 4 çift antijen (Lu^a/Lu^b, Lu6/Lu9, Lu8/Lu14, ve Au^a/Au^b) ve 12 bağımsız antijen (Lu3, Lu4, Lu5, Lu7, Lu11, Lu12, Lu13, Lu16, Lu17, Lu20, Lu21, ve LURC) bilinmektedir. En önemli antijenleri Lu^a ve Lu^bdir ve 4 farklı fenotipi vardır, Lu(a-b-) fenotipi çok nadirdir. Antijen seviyeleri kişilere göre değişkenlik gösterir, ayrıca fazla immünojenik değildir. Bu sisteme karşı gelişen antikorlar doğal (IgM) veya immün (IgG) olarak nadiren görülür. Anti-Lu^b gelişenlere transfüzyon için uygun kan bulmak, yüksek frekansından dolayı oldukça güçtür.

Anti-Lu^a ile ilişkili HTR gözlenmemesine karşın hafif şiddette YHH ile ilişkili olduğu dair yayınlar vardır. Ayrıca Anti-Lu^b hafif şiddette ve subklinik YHH ile ilişkilendirilmiştir (49,50).

2.2.9. Lewis Kan Grup Sistemi (ISBT 007)

Antijenleri eritrosit membranında yapılmayan tek sistemdir, eritrositler antijeni plazmadan absorbe ederler. Lewis kan grup sistemi ile ABO, I ve P sistemleri arasında yakın ili ki vardır. Lewis geni iki allel içerir: Le, le, bunlardan le sessiz olanıdır ve herhangi bir antijeni kodlamaz, ayrıca sekretör gene ait Se ve se allelleri de vardır. Se allel, ABH antijenlerinin plazmadaki üretiminden sorumludur. En önemli Lewis antijenleri Le^a ve Le^b'dir ve 4 fenotipi vardır. Çocukluk ça ında 7 ya ından sonra bu fenotipler tam olarak oluşabilir. Lewis antijenlerine karşı antikorlar, genellikle IgM yapısında, doğal oluşurlar ve klinik öneme haiz değildir, ancak nadiren hemolitik transfüzyon reaksiyonu yaparlar (51,52).

2.2.10. Diego Kan Grup Sistemi (ISBT 010)

Diego kan grubu sistemi 22 antijen içerir bunlar; Di^a, Di^b, Wr^a, Wr^b, Wd^a, Rb^a, WARR, ELO, Wu, Bp^a, Mo^a, Hg^a, Vg^a, Sw^a, BOW, NFLD, Jn^a ve KREP, Tr^a, Fr^a, SW1, ve DISK'tir. Bunlardan Di^a, Di^b, Wr^a ve Wr^b klinik öneme sahip transfüzyon reaksiyonlarından sorumlu olabilirler (53).

Anti-Di^a ve anti-Di^b genellikle IgG yapısındadır ve indirek antiglobulin testinde saptanır. Hem Anti-Di^a hem de anti-Di^b ile ilgili YHH bildirilmiştir (56-60). Nadir olsa da HTR ile ilgili raporlar vardır (61).

2.2.11. Cartwright (Yt) Kan Grup Sistemi (ISBT 011)

Yt^a ve Yt^b antijenlerini içerir, üç fenotipi vardır, antikorları klinik olarak iyi seyirlidir, nadiren anti-Yt^a hemolize neden olur fakat yenido anın hemolitik hastalığına yol açmazlar (54).

2.2.12. Xg Kan Grup Sistemi (ISBT 012)

Genetik geçişi X kromozu ile olur, papain ve ficin gibi enzimlerle denature olur. Xg kan grubu sistemi Xg^a ve CD99 olmak üzere iki antijenden oluşur. Anti-Xg^a antikorları

genellikle IgG yapısındadır, komplemanı aktive eder ve doğal olarak bulunurlar. CD99 alloantikörleri ise sadece iki salkılı bireyde saptanmıştır ve klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu iki antikörle ilgili kili HTR veya YHH vakası bildirilmemiştir (55).

2.2.13. Scianna Kan Grup Sistemi (ISBT 013)

Scianna kan grubu sistemi 7 antijen içerir: Sc1, Sc2, Sc3, Rd, STAR, SCER ve SCAN. Oluşturan antikörler genellikle IgG yapısındadır. Komplemanı aktive eder ve hafif iddette YHH ile ilgili vakalar rapor edilmiştir. İddetli HTR ile ilgili kisi bulunmamıştır (62-64).

2.2.14. Diğer Kan Grup Sistemleri

Yukarıda bahsettiğimiz kan grupları dışındaki sistem ve sahip oldukları antijenler şunlardır:

Dombrock (Do^a, Do^b, Gy^a, Hy, Jo^a, DOYA, DOMR, DOLG),

Colton (Co^a, Co^b, Co3, Co4),

Landsteiner-Wiener (LW) (LW^a, LW^{ab}, LW^b),

Chido / Rodgers (Ch1, Ch2, Ch3, Ch4, Ch5, Ch6, WH, Rg1, Rg2),

H (H),

Kx (KX),

Gerbich (Ge2, Ge3, Ge4, Wb, Ls^a, An^a, Dh^a, GEIS, GEPL, GEAT, GET1)

Cromer (Cr^a, Tc^a, Tc^b, Tc^c, Dr^a, Es^a, IFC, WES^a, WES^b, UMC, GUTI, SERF, ZENA, CROV, CRAM, CROZ, CRUE, CRAG),

Knops (Kn^a, Kn^b, McC^a, S11, Yk^a, McC^b, S12, S13, KCAM),

Indian (In^a, In^b, INFI, INJA),

OK (Ok^a, OKGV, OKVM),

RAPH (MER2),

John Milton Hagen (JMH, JMhk, JMHL, JMhG, JMhM, JMhQ),

I (I),

Globoside (P),

Gill (GILL),

Rh-associated glycoprotein (RHAG) (Duclos, OI^a, DSLK^a, RHAG 4),

FORS (FORS1),
JR (Jr^a),
LAN (LAN)'dır.

2.3. PRENATAL VE PER NATAL İMMÜNOHEMATOLOJİK TESTLER

Gebe ve yenidoğan immun hematolojik testlerinin birlikte incelenmesi ve birbiri ile ilişkilerinin iyi anlaşılması gerekmektedir. Yenidoğan hemolitik hastalığı, yenidoğanın plazmasının anneden geçen antikorları yansıtmaması, hiperbilirubinemi için yenidoğan kanında izlenimi gereksinimi ve intrauterin transfüzyon indikasyonları gibi durumlar bize gebe ve yenidoğan immünohematolojisinin önemini göstermektedir. Gebelerde, genellikle doğum sırasında fetal eritrositler annenin dolaşımına katılırlar. Plasentadan fetomaternal kanamalar ile fetus eritrositleri anneye geçmekte ve annenin farklı eritrosit antijenlerine karşı antikor oluşmasına yol açmaktadır. Anneden IgG yapısındaki antikorlar fetus ve yenidoğana geçer, diğer geçen antikorların antijen olarak karşı varsa antikorlar fetus ve yenidoğan eritrositlerine bağlanır (65).

2.3.1. Antiglobulin Testi

Kırmızı kan hücrelerinin üzerindeki antijenlere karşı olumsuz antikorların bu antijenlere bağlanıp olmadığı antiglobulin testi ile saptanır. Anti-globulin, insan IgG'sine ve/veya komplemanına karşı tavanda (veya diğer hayvanlarda) geliştirilmiş antikordur. Antiglobulin, kırmızı kan hücresi yüzeyine yapışan antikora bir fabrika ile iderine diğer fabrika ile yapılarak küme olmasını sağlar. Bu yapıma hücre yüzeyine bağlı globuline olduğu için yapıma zeta potansiyelinin etkisinin daha zayıf olduğu bir mesafedir. Antiglobulin testi uygulanmasında ayrıca liss veya albumin kullanılarak negatif yüklü hücrelerin itmesi engellenir ve kümeleme kolaylaştırılır. Anti-IgG + Anti-C3d karşı olumsuz antikor genitilmiş antiglobulin testidir ve ilk adımda kullanılır. Kırmızı kan hücresinin üzerindeki bağlı globulinin türü konusunda daha özgül bilgi isteniyorsa monospesifik ve tercihen monoklonal antikorlar IgG, IgA, IgM ve C3d ile ayrı ayrı test yapılır. IgG negatif ve C3 pozitif örnekler IgM yapısındaki antikorları işaret eder.

Antiglobulin testinin di er adı ‘coombs’ testidir. Hücre üzerinde ba lı olanı arayan türüne ‘direkt antiglobulin’, plazmada serbest bulunan fakat kendisinin veya ba kasının kırmızı kan hücresine ba lanma özelli i ta ıyan antikorları arayan türüne ise ‘indirek antiglobulin’ testi denir. Antiglobulin testleri antikor ba lanmasını veya ba lanma miktarını etkileyen bazı de i kenlerden etkilenir. Bu de i kenler; inkubasyon süresi, sıcaklık, pH, antijen / antikor oranı, antikorun antijene olan ilgisi ve iyon yo unluklarıdır (66).

2.3.2. Direk Antiglobulin Testi

Antiglobulin testinde kırmızı kan hücresine zaten yapı mı olan antikor-kompleman aranacaksa yapılan teste direk-do rudan antiglobulin testi (DAT) denir. Bu test için yıkanmı ve izotonik NaCl de % 3-5’lik süspansiyon haline getirilmı kırmızı kan hücresinin üzerine üretici firma tarafından önerilen eritrosit/antikor oranlarını sa layacak anti insan globulin katılır ve bu karı ım antijen-antikor birle mesi için inkübe edilir. Olu an kümenin görüntülenmesi de i ik yöntemlerle sa lanır. En çok kullanılan yöntem tüpte kümelerin gözlenmesidir. Jel aglütinasyon yönteminde kümenin jelin üstünde kalması pozitifli i gösterir. Kümele meyenler jelin tabanına geçer ve negatiftir. Jel yöntemi DAT tespiti için daha hassastır. DAT testi kullanılan yöntem ba lı olarak 100–500 IgG molekül/KKH (Kırmızı Kan Hücresi) ve 400–1100 C3d molekül/KKH üstündeki antikor ba lanmasını tespit edebilir (67,68).

2.3.3. ndirek Antiglobulin Testi

Plazmada serbest olarak bulunan antikorlar veya direkt antiglobulin + kırmızı kan hücrelerinden elüsyonla sökülmü olan antikorların saptanmasında indirek antiglobulin testi (AT) kullanılır. Plazmada serbest olarak bulunan antikorlar veya direkt antiglobulin + kırmızı kan hücrelerinden elüsyonla sökülmü olan antikorlar önce antijen yapısı bilinen kırmızı kan hücreleri ile inkübe edilir ve bu kırmızı kan hücreleri globulinsiz halden globulin ba lanmı hale dönü türülürler. Sonra bu eritrositler yıkanır ve yıkanan eritrositlerde direkt antiglobulin testi yapılır. Kullanılan eritrositler genellikle antijenlerinin pozitif/negatiflikleri bilinen kan vericileridir. Genellikle O grubudurlar.

Vericideki negatif antijenler sebebiyle yanlış AT negatifliği olmaması için en az iki veya üç verici hücresi kullanılır. Tüm gebelere 8-10. gebelik haftaları arasında ya da ilk gebelik muayenesinde AT yapılmalıdır. Rh (+) gebelerde AT negatif ise tekrar AT yapmaya gerek yokken Rh (-) gebelerde 25-35. gebelik haftaları arasında AT tekrarlanmalıdır. AT pozitif saptanan bütün gebelerde mutlaka antikor tanımlama yapılmalıdır. AT testi negatif olan gebelerde hala serbest dolaşan antikorlar bulunabilir, bu durum genellikle düşük prevalanslı antijenlere karşı antikor oluştuğu durumlarda karşımıza çıkar (65,68).

2.4. ANT KOR TANIMLAMA

Antikor tanımlama, farklı eritrosit antijenleri içeren bireylerden elde edilen eritrositlerin AT yöntemi ile yapılan test sonucu verdiği reaksiyonların analizini içerir. Eğer, bu test serumun ait olduğu kişinin eritrositleri ile yapılır ise ve test sonucu negatif bulunursa alloantikor, pozitif bulunursa otoantikor varlığı söz konusudur. Otoantikoru pozitif olan bireylerin bazılarında ilave olarak alloantikor da bulunabilir, bu durumun anlaşılabilmesi için otoabsorbsiyon veya alloabsorbsiyon testlerinin yapılması gerekebilir.

Antikor tanımlama testinde başlangıçta 10-11 veya 18 kadar hücre kullanılabilir, ama bazı vakalarda antikoru tanımlayabilmek için yüzlerce farklı test hücresine ihtiyaç duyulabilir. Alloantikor tanımlandığı düşünülen vakalarda tanımlanan antikoron muhatabı olan antijenin o kişiye mevcut olmaması gerekir. YHH vakalarında gebede tanımlanan antikor oluşumundan hipotetik olarak sorumludur, bu durumun laboratuarda tam olarak kanıtlanabilmesi için, elüsyon yöntemi ile yeniden eritrositlerindeki antikorlar serbest hale getirilip tanımlanmalıdır. Babanın eritrositlerinin antijenik yapıları bazı problemlili vakaların analizinde kullanılabilir, ama güvenilirliği düşüktür.

Gebede indirek antiglobulin pozitifliği bebeğin eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar veya Rh (anti-D) immünglobulin profilaksisine bağlı olabilir. Gebe kan veya kan ürünü almış ise bu kaynaktan gelişmiş antikorlar da olabilir, ayrıca diğer insanlar gibi gebelerde de otoantikor gelişme ihtimali vardır.

Bebekte direk antiglobulin testi pozitifli i anneden geçen ABO (Anti-A, anti-B) veya di er kan grubu antijenlerine kar ı geli mi antikorlara ba lı olabilir. Ayrıca anneye verilen Rh(anti-D) immünglobulin profilaksisi de bu pozitifli e yol açabilir (69).

2.4.1. Gebelerde Antikor Tarama ve Tanımlama

Gebelerde indirek antiglobulin testi ve antikor tanımlama önemlidir ve özellik gösterir. Tüm gebelere 8-10. gebelik haftaları arasında ya da ilk gebelik muayenesinde ABO/Rh tayini ve AT yapılmalıdır. Rh (+) gebelerde AT negatif ise tekrar AT yapmaya gerek yokken Rh (-) gebelerde 25-35. gebelik haftaları arasında AT tekrarlanmalıdır. AT pozitif ise mutlaka antikor tanımlanmalıdır. Gebede antikor tanımlandıktan sonra bu antikorum fetusa zarar verip vermeyece i de erlendirilmelidir (Tablo 4). Fetus için risk ta ıryan bir antikor ise, fetusun ne derecede etkilendi inin ara tırılması gerekir. Bunun için gebenin serumunda antikor titresi bakılabilir. Antikor titrasyonu ile fetusun etkilenme iddeti arasında güvenilir bir ili ki yoktur, bazı durumlarda antikor titrasyonu dü ük bile olsa fetus önemli derecede etkilenmi olabilir. Bununla beraber antikor titrasyonu, belirli aralıklarla tekrar edilirse ve titrasyon art ı gözlenirse, fetusun etkilenme ihtimali yüksektir. Günümüzde titrasyon testleri içinde anti-D titrasyonu güvenilir iken di er antikorlar için titrasyon yöntemi henüz tam anlamıyla standardize edilememi tir ve güvenilirli i daha azdır. Bazı ülkelerde (SanQuin Blood Supply, Hollanda), antikor titrasyonundan ziyade antikorum öldürme kabiliyeti test edilmekte ve daha güvenilir bulunmaktadır. Fetal USG incelemesinde orta serabral arter akımı ve hidrops i aretleri açısından fetus incelenir. Hidrops üphesi olan fetus için amnion sıvısı alınır. 450 nm'de Optik Dansite (OD) de eri okunur. OD iddetine göre üç gruba ayrılır. kinci ve üçüncü gruplar hidrops riski yüksek gruplardır. Hidrops USG ve/veya amnion sıvısı ile do rulanmı ise fetal kan örnekleme ve transfüzyon yapılır. Hidrops 24. haftadan önce ba lamı ise antikor titresini dü ürmek üzere gebeye plazma de i imi uygulanabilir. Fetal transfüzyon gerektiğe tekrarlanır. Fetal transfüzyondan kaçınmak için bebe in matürasyonu yeterli ise do um indüksiyonu planlanabilir. Bebek do duktan sonra Hb de eri takip edilir ve gerektiğe kan verilir. Yenido an hiperbilürubinemisi açısından bilürubin de erleri takip edilir. Hiperbilürubinemi varsa fototerapi uygulanır. Bilürubin de erlerine göre gerekiyorsa kan

de i imi yapılır. Yenido an dönemi boyunca ve sonraki birkaç ayda kansızlık açısından daha yakın takip edilir (65,68).

Yüksek titrede anti-D tespit edilen ve hidrops geli mekte oldu u tespit edilen bir gebede, fetusta ve yenido anda yapılan i lemler geç kalınmaması gereken i lemlerdir (3). Bunlar bize gebelerde ve yeni do anda AT ve antikor tanımlamanın önemini anlatmaktadır.

Gebe muayenesinde önceki gebelikler, sezeryan, terapötik ya da spontan dü ükler ve kan transfüzyonu öyküsü varsa bunlar kaydedilir. Bir önceki gebeli inde bebe i patolojik hiperbilirubinemi geçirmi gebelerde Rh uygunsuzlu u olmasa bile antikor varlı ı açısından detaylı incelenmelidir. Çünkü D dı ı alt grup antijenlerinin uyumsuzlu u da yenido an hiperbilirubinemisine ve daha nadir olarak hidropsa yol açabilmektedir (69).

2.5. YEN DO AN HEMOL T K HASTALI I

Yenido an hemolitik hastalı ı (YHH), fetus ya da yenido anın eritrositlerinin anneden kaynaklanan ve plasenta yoluyla geçen antikorlar tarafından yıkılması sonucu gerçekleşen klinik tablodur. Bu antikorlar anne ve fetus arasındaki kan grubu uyu mazlı mın direkt sonucu olarak olu ur ve Rh negatif anne ile Rh pozitif fetus arasında olan Rh uyu mazlı na benzer mekanizma ile gerçekleşir (70). Rh uyu mazlı ndaki örnekte ilk olarak anne fetomaternal kanama ya da kan transfüzyonları ile Rh pozitif eritrositler ile sensitize olur (71,72). Bu yabancı eritrositlerin varlı ı annede anti Rh (D) IgG formasyonun olu masına neden olur bu antikorlar da plasentayı geçerek fetal ya da neonatal dönemde hemolize neden olur. Bu hastalık fetusta olu ursa Eritroblastozis Fetalis, yenido anda olu ursa Yenido an Hemolitik Hastalı ı (YHH) olarak adlandırılır. YHH bulguları klinik belirti vermeyen hemolizden hidrops fetalis geli imine kadar de i ebilir ve hafif, orta ve iddetli hemolitik hastalık olarak sınıflanır. Hafif hemolitik hastalık görülen bebeklerde direk antiglobulin testi pozitif olur ve hafif derecede hemoliz görülür. Anemi görülmez, hiperbilirubinemi hafiftir ve genellikle erken fototerapi dı nda tedavi gerekmez. Orta derecede hemolitik hastalık görülen bebeklerde ise belirgin hemoliz, hafif ve orta derecede anemi ve kordon kanı bilirubin düzeylerinde artı vardır. Ekstra medüler

hematopoeze ba lı olarak hepatosplenomegali geli ir ve bu bebekler tedavi edilmezlerse, kernikterus geli me riski vardır. iddetli hemolitik hastalık görülen bebekler ise belirgin hidrops belirtileri gösterirler. Bu bebeklerde masif ödem, plevral efüzyon ve asit vardır ve birço u ölü do ar (70).

Prenatal ve postnatal dönemde Rh (anti-D) immunglobulin uygulanması ile birlikte anti-D sonucu geli en YHH sıklı ı azalmakla beraber ülkemiz açısından halen önemini korumaktadır. Bununla beraber D antijeni dı ndaki di er antijenlere ba lı geli en YHH sıklı ında göreceli bir artı izlenmektedir.

YHH'ye yol açtı ı belirlenen 50'den fazla antijen rapor edilmi tir. Hamilelik boyunca gözlenen di er antijenlerin klinik önemi, tehlike olu turmayan gruptan çok iddetli hemolitik hastalık olu turan gruba kadar de i kenlik göstermektedir (6). Bu de i kenlikte birçok faktör rol oynamaktadır:

- Bazı antijenlerin olu turdu u antikolar (A, P1, Le^a M, I, IH, Sd^a) IgM yapısında olması nedeniyle plasentadan geçemez ve yenido an hemolitik hastalı na yol açmaz.

- Normalde eritrositlerde sık rastlanan bazı antijenlerin fetal eritrositlerde az eksprese edilmesi nedeniyle annede olu an antikolar (Lu^b, Yt^a, ve VEL) fetusa geçse bile hemoliz yapamaz.

- iddetli yenido an hemolitik hastalı na en sık yol açan yüksek riskli antikoların (anti-c, anti-D, anti-E ve anti-K) varlı ı

- Fetustan geçen antijenlere kar ılık annede olu an ve klinik olarak önemli birçok di er antikor (anti-C,anti-e,anti-J^{ka}, anti-J^{kb}, anti F^{ya}, anti-F^{yb}, anti-S, anti-s) hafif ve orta iddette yenido an hemolitik hastalı na yol açar (3,6,73).

2.5.1. RhD zoimmünizasyonu

Rh izoimmünizasyonunda, fetal eritrositlerle ilk kar ıla mada annede olu an primer immün yanıt zayıftır. IgM yapısında antikolar olu ur ve plasentayı geçmez. Takiben ortaya çıkan sekonder immün yanıt ise daha az miktarda eritrosit ile ve daha hızlı ekilde geli ir. Sekonder immün yanıtta B hücreleri rol oynar ve aracılar IgG (özellikle IgG3) yapısında antikolarlardır. IgG3 antikoları plasentadan geçebilirler ve fetusun D(+) antijenlere sahip eritrositlerine yapı arak bu fetal eritrositlerin aglütine ve hemoliz

olmalarına neden olabilirler. Bu durum, de i ken derecelerde ortaya çıkan yenido anın hemolitik hastalığı ile sonuçlanır (70).

2.5.2 Minör Eritrosit Antikorları ve YHH

ABO ve Rh(D) dı ındaki eritrosit antijenlerine karşı geli en antikorlara minör eritrosit antikorları denir. Genel olarak yabancı eritrosit antijenlerine maruz kalındı ında geli ir fakat do al olarak bakteri ya da virüslere maruz kalındı ında da olu abilirler. Gebelik sırasında saptanan eritrosit antikor pozitifli inin tanımlanması, YHH geli me riskinin de erlendirilmesi ve do um sırasında acil transfüzyon ihtiyacı oldu unda crossmatch uygunlu u için son derece önemlidir.

Minör eritrosit antikorları daha çok do urganlık ça ındaki kadınlarda görülür. Çünkü antijenle kar ıla ma sıklıkla fetomaternal kanama veya postpartum kanama nedeniyle eritrosit transfüzyonu yapılması gibi gebelikle ilgili olaylardan dolayı olur.

Minör eritrosit antikorlarının tipi ve sıklığı çalı ma yapılan populasyon ve zamana göre literatürde farklılık göstermektedir (4). Anti-D dı ındaki antikorları saptamak için eritrosit antikor taramasının etkinli inin de erlendirildi i 300.000 hasta üzerinde yapılmı Hollanda merkezli prospektif çalı mada gebelerin % 1 inde ilk trimestrda antikor saptanmı . Tanımlanan antikorların % 60'ının yenido an hemolitik hastalığı açısından risk yaratmayan antikorlar oldu u, % 32'sinin yenido an hemolitik hastalığı yapma riski olan minör eritrosit antikorları oldu u, % 8'inin ise anti-D oldu u saptanmı . Anti-D dı ında iddetli YHH'ye en sık anti-K ve anti-c'nin yol açtığı belirtilmi tir (74).

Maternal eritrosit antikorları a a ıdaki mekanizmalar aracılığı ile kar ıla ılan yabancı eritrosit antijenlerine cevap olarak olu urlar. Bu mekanizmalar unlardır:

- Kan transfüzyonu
- Fetomaternal kanama (dü ük, ektopik gebelik, normal do um, ölü do um)
- Ba ka bir ki inin kanının bula tı ı i ne ile temas

Minör antijenlere karşı sensitizasyonun en büyük nedeni kan transfüzyonudur (75,76). Fetomaternal kanama, Rh(D) alloimmünizasyonu için en yaygın sebeptir. Bununla beraber fetomaternal kanama minör eritrosit antijenleri ile sensitizasyona da

yol açar çünkü ilk trimester sonunda bu antijenlerin büyük bölümü fetal eritrositlerin yüzeyinde eksprese edilmeye başlar.

Antikorlar neticesinde gelişen fetal aneminin patogenezi major ve minör eritrosit antikorları için aynıdır. Temel mekanizma, fetal eritrosit antijenlerine karşı daha önceden gelişmiş olan ve transplental olarak geçen maternal IgG antikorlarının fetal eritrositleri hemolize etmesidir. Eritrositlerin hemolizi kompleman aracılıklı immün yanıtta çok hücreli aracılıklı immün yanıt ile olur. Kell antijeni ile olan alloimmunizasyon sonucunda bu mekanizmaya ek olarak kök hücre düzeyinde eritropoez baskılanır ve fetal anemi oluşur.

Anti Kell yaygın olarak iddetli YHH ve eritropoezin baskılanması ile ilişkilidir. Rh antikorlarından olan anti-c ve anti-E de diğer yüksek riskli antikorlardır. Maternal serum antikor titreleri 16 ve üzeri olan 110 gebe ve 111 risk altındaki fetüs ile yapılan bir çalışmada saptanan D, K, E ve c antikorları sırasıyla 84, 18, 8 ve 3 fetusta görülmüştür. (77)

Her antijenik stimülasyon sonrasında her antijen için aynı oranda antikor yanıtı gelişmez. Örneğin A,B antijenleri ile karşılaştırılmasa sonrası % 100 antikor yanıtı oluşurken diğer antijenler ile bu oranları farklıdır. Antijen negatif bireylere 1 ünite antijen pozitif kan transfüzyonu neticesinde antikor gelişme yüzdeleri Tablo 3 de gösterilmiştir (78).

Tablo 3: Antijen Negatif Bireylere 1 Ünite Antijen Pozitif Kan Transfüzyonu Neticesinde Antikor Gelişme Oranları (78)

Eritrosit antijeni	Antikor oluşma yüzdesi
A,B	100
Rh (D)	80
K	10
c, E	3
Fy ^a	0.4
Jk ^a	0.1

Yenidoğan Hemolitik hastalığı ile ilişkili minör eritrosit antikorları Kell, Duffy, MNS, P ve diğer antikorlar yukarıda detaylı olarak anlatılmıştır. Tablo 4’de bu

antikorlar ve bu antikorların yenido an hemolitik hastalığı (YHH) ile ilişkileri gösterilmektedir (79).

Tablo 4: Spesifik Antijenler Sonucu Fetus ve Yenido anda Gelişen YHH'nın İddeti (79)

Kan grubu sistemi	Spesifik antijen	YHH'nın iddeti	Kan grubu sistemi	Spesifik antijen	YHH'nın iddeti
Kell	K	Hafif-iddetli	Yüksek frekanslı kan grubu antijenleri	Yt ^a	Orta - iddetli
	k	Hafif		Yt ^b	Hafif
	Ko	Hafif		Lan	Hafif
	Kp ^a	Hafif		En ^a	Orta
	Kp ^b	Hafif		Ge	Hafif
	Js ^a	Hafif		Jr ^a	Hafif
	Js ^b	Hafif		Co ^a	iddetli
Duffy	Fy ^a	Hafif-iddetli	Düşük frekanslı kan grubu antijenleri	Co ^(a-b-)	Hafif
	Fy ^b	YHH yok		Batty	Hafif
	Fy ³	Hafif		Becker	Hafif
Kidd	Jk ^a	Hafif-iddetli		Berrens	Hafif
	Jk ^b	Hafif-iddetli		Biles	Orta
	Jk ³	Hafif		Ch/RG	YHH yok
Lewis	Le ^a	YHH yok		Cromer	Hafif
	Le ^b	YHH yok		Dombrock	Hafif
I	I	YHH yok		Evans	Hafif
	i	YHH yok		Gerbich	YHH yok
MNSs	M	Hafif-iddetli		Gonzales	Hafif
	N	Hafif		Good	iddetli

	S	Hafif-iddetli		H	YHH yok
	s	Hafif-iddetli		Heibel	Orta
	U	Hafif-iddetli		Hunt	Hafif
	Mi ^a	Orta		ndian	YHH yok
	Mt ^a	Orta		Jobbins	Hafif
	Vw	Hafif		Knops	YHH yok
	Mur	Hafif		LW	Hafif
	Hil	Hafif		Radin	Orta
	Hut	Hafif		Rm	Hafif
Lutheran	Lu ^a	Hafif		Scianna	YHH yok
	Lu ^b	Hafif		Ven	Hafif
Diego	Di ^a	Hafif-iddetli		Wright (a)	iddetli
	Di ^b	Hafif-iddetli		Wright (b)	Hafif
Xg	Xg ^a	Hafif		XK	YHH yok
P	PP1P ^k	Hafif-iddetli		Zd	Orta
	P1	YHH yok			

Minör eritrosit antikorları ile komplike olmuş gebeliklerin yönetimi konusunda deneyimler yeterli değildir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği bu gebeliklerin tıpkı Rh uyuşmazlığı gibi yönetilmesini önermektedir (82). Bu yaklaşımın etkinliği farklı minör eritrosit antikorları içeren farklı çalışmalarda kanıtlanmıştır (80,81).

Gebeliğin ilk dönemlerinde tipik olarak ilk prenatal vizitte annenin Rh tiplendirilmesi, kan grubu tayini ve eritrosit antikorları açısından antikor taraması yapılmalıdır. (83).

Daha önce antikor taraması yapılan ve negatif sonuç çıkan Rh pozitif gebelerde doğum öncesinde tekrar tarama yapmak maliyet etkin değildir ve rutin olarak önerilmemektedir. Çünkü geç alloimmünizasyon nadirdir (74, 83-87).

Rh negatif gebelere ise gebeliğin 24-28. haftaları arasında Rh (anti-D) immünglobulin profilaksisi yapılmadan önce antikor taraması tekrarlanmalıdır.

Eğer ilk prenatal vizitte yapılan antikor taraması pozitif saptanırsa, antikor tanımlama yapılmalı ve tanımlanan antikorun yeniden anemolitik hastalığı açısından potansiyel riski değerlendirilmelidir. Tanımlanan antikor YHH riski taşımıyorsa ilerideki lemlere gerek yoktur. Eğer tanımlanan antikor YHH açısından risk taşıyorsa, antikor titresi ölçülmelidir. Sonrasında ise titrasyon takibi yapılmalıdır. Her laboratuvarın kritik titresi değeriyle beraber birçok laboratuvar 1:16 değerini kritik değer olarak kabul eder (82,88). Bu değerleri antikorlardan farklı patogenezi nedeniyle Kell antikoru için birçok merkez tarafından 1:8 olarak kabul edilmektedir (89-91).

Kritik titreye ulaşıp ulaşılmadığının değerlendirilmesi amacıyla 2-4 hafta aralarla seri antikor titreleri ölçümü yapılır. Fakat 18-20. hafta öncesinde fetal anemi gelişme riski düşük olduğu için bu seri ölçümler bu haftalardan sonra önerilir. Antikor titreleri kritik seviyeye ulaştığı zaman hastalara amniosentez yapılarak fetal kan grubu tayini yapılır ve fetus anemi açısından ileride değerlendirmeye alınır.

Fetal aneminin değerlendirilmesinde orta serebral arter pik sistolik akım ölçümü (MCA-PSV) en iyi yöntemdir (77,92-95). Ayrıca amnion sıvısında OD450 ölçümü fetal hemolizin indirek göstergesi olarak kullanılmaktadır (94). Eğer MCA-PSV değeri 1.5 MoMs üzerinde çıkarsa sonrasında kordosentez yapılarak fetal hematokrit ve fetal kan grubu tayini yapılmalıdır (91).

Intrauterin fetal transfüzyon tekniklerinin geliştirilmesi ile beraber YHH ile komplike olan gebeliklerde alınan fetal sonuçlar çok iyidir. Farklı çalışmalardan alınan kombine sonuçlarda sadece intrauterin fetal transfüzyonla yönetilen gebeliklerde sağ kalım oranları hidrops gelişen fetuslarda % 74, hidrops gelişmeyenlerde ise % 94 eklenmiştir (96). Her ne kadar bazı çalışmalarda Kell sensitizasyonu sonucunda gelişen YHH'ında sağ kalım oranının Rh sensitizasyonuna oranla daha düşük olduğu belirtilse de (97), benzer sonuçlar Kell ile sensitize gebeliklerde de alınmıştır (91).

2.5.3 Yenido an Hemolitik Hastalı na Postnatal Yakla ım

YHH'nin postnatal tanısında birkaç noktaya dikkat etmek gerekir. Bunlar:

1. Anne ile çocuk arasındaki kan grubu uyumsuzlu unun gösterilmesi,
2. Hemolizin gösterilmesi (periferik yayma de erlendirilmesi),
3. Direk antiglobulin ya da indirek antiglobulin testleriyle antikor aracılı hemolizin gösterilmesidir.

Yenido an Hemolitik Hastalı ının klinik bulguları hafif, kendi kendini sınırlayan hemolizden (hiperbilürubinemi) ya amı tehdit eden düzeyde iddetli anemiye (hidrops fetalis) kadar de i kenlik gösterir (98).

Hafif etkilenmi infantlarda tipik olarak ilk 24 saatte ba layan beklenmedik bilirubin yüksekli ine rastlanır. Ayrıca bu infantlarda dola ım kollapsı olmadan ta ikardi ve letarji gibi semptomatik anemi bulguları gözlenebilir. Aneminin derecesi YHH'ye yol açan nedene göre de i ir. ABO uygunsuzlu u görülen infantlarda anemi yok ya da çok hafif düzeydeyken, Rh ya da di er minör kan grubu uyu mazlıklarında eritrosit transfüzyonu gerektirecek düzeyde semptomatik anemi görülür.

Hidrops fetalis görülen infantlarda cilt ödemi, plevral ya da perikardiyal efüzyon, batında asit gözlenir. mmun hidropsta; ciddi miktarda ve uzamı hemoliz neticesinde geli en anemi nedeniyle ekstramedüller hematopoez artar. Dalak ve karaci erde olan hematopoez sonucunda hepatik disfonksiyon olur (99).

Rh ve Kell gibi bazı minör kan grubu uyu mazlıkları olan infantlar antenatal takip edilmezlerse hidrops fetalis riski ta ırlar. Nadir de olsa ABO uyu mazlı ına ba lı hidrops fetalis vakaları bildirilmi tir (100).

Etkilenmi infantların postnatal yönetiminde hemoliz sonrası geli en hiperbilirubinemi ve anemi tedavisi esastır.

YHH'ye ba lı olarak geli en anemi erken ve geç anemi olmak üzere ikiye ayrılır. Erken ba langıçlı olan fetal anemi alloimmün hemoliz ile ili kilidir ve 4-6 hafta arasında yenido anlarda olu an hemoglobinin do al fizyoljik yapısını bozar. Geç ba langıçlı anemi ise eritroid seri öncülerinin immün yıkımı ve eritropoezin baskılanması sonucunda geli ir ve demir suplementasyonu, eritrosit transfüzyonları ya

da eritropoetin ile tedavi edilebilir (102-104). Doğumdan sonraki ilk 3 haftaya kadar olan geç bağımlı anemi, ABO (101) minör kan grupları uyumsuzlukları Gerbich (102), Kell (103), Rh (104) olan yenidoğanlarda görülür.

YHH'den ühelenilen veya YHH olduğu bilinen bütün vakalarda kordon kanından örnek alınmalıdır ve tanıyı doğrulamak için kan grubu tayini ve direkt antiglobulin testi istenmelidir. Transfüzyon ve fototerapi gibi tedavileri yönetmek için hematokrit, retikülosit ve bilirubin düzeyi gönderilmelidir. Ayrıca exchange transfüzyon için crossmatch yapılmalıdır.

Etkilenen infantta ağır anemi ve hiperbilirubinemi varsa exchange transfüzyon yapılmalıdır ve sonrasında yoğun fototerapi başlanmalıdır. YHH'ye bağlı olarak gelişen hiperbilirubineminin tedavisinde serum bilirubin seviyelerinin takibi, oral hidrasyon ve fototerapi tedavinin temelini oluşturur. Bu konvansiyonel yaklaşımlara cevap vermeyen hiperbilirubinemi tedavisinde iv hidrasyon ve exchange transfüzyon gerekebilir (107,108). Ayrıca intravenöz immünglobulin tedavisi exchange transfüzyon gereksinimini azaltmak için yararlı olabilir (105,106).

2.6. Rh (D) Alloimmunizasyonunun Önlenmesi

RhD antijenine bağlı olarak gelişen yenidoğan hemolitik hastalığının önlenmesinde 1968 yılından beri Rh (anti-D) immünglobulini ile profilaksi yapılmaktadır. Rh hemolitik hastalığının önlenmesi annenin dolağımadaki fetal hücreleri, anne sensitize olmadan önce ortadan kaldırmak ilkesine dayanır. Maternal immünizasyon genellikle doğum sırasında gelişen fetomaternal kanamalara bağlı olduğundan, Rh pozitif bebeği olan tüm Rh negatif kadınlara doğum sonrası ilk 72 saat içinde 300 mcg Rh (anti-D) immünglobulini uygulanmalıdır. Ancak ağırlı fetomaternal kanama (>30 ml) ya da antenatal dönemde oluşan kanama durumlarında Rh (anti-D) immünglobulin ile profilaksi uygulanmasına kararın annede sensitizasyon gelişebilir. Spontan veya terapötik düşük, antepartum kanama, preeklampsi, eksternal sefalik versiyon, amniyosentez, sezaryen, plasentanın elle çıkarılması, çoğul gebelik gibi durumlar fetomaternal kanama riskini artırır.

Rh (anti-D) immünglobulin kullanımı ile fetal eritrositlerin üzerindeki D antijenleri bloke edilir ve D antijeni ile annenin retikuloendotelial sisteminin karşılaşması önlenir.

Daha sonra bu bloke edilmiş eritrositler dalak ve lenf bezlerinde temizlenir. Rh (anti-D) immünglobulin profilaksisi yapıldığında Anti-D ile fetal eritrositlerin bağlanması sonucunda oluşan antijen-antikor komplekslerinin anne plazma hücrelerinin antikor üretimini azalttığı ve bu komplekslerin sitokinler aracılığıyla gelişen antijen spesifik B hücrelerinin çoğalmasını azalttıkları düşünülmektedir (109,110).

Royal College Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (RCOG) tarafından yayınlanan ve İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) ile Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Programının rutin antenatal anti-D profilaksisi (RAADP) konusunda yaptıkları son değerlendirmelerdeki sonuçların temel alındığı rehberde önerilen antenatal ve postnatal profilaksi uygulaması aşağıdaki gibidir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) de immünize olmamış Rh negatif gebelere rutin olarak benzer bir profilaksi uygulamasını önermektedir (111-113,117,119).

Önerilen bu profilaksi uygulamasına göre;

- Rh negatif bir gebede ilk kontrolde indirekt coombs testinin negatifliği halinde düşük ihtimalli bile olsa antenatal dönemde Rh izoimmunizasyonu gelişme olasılığı nedeniyle, 20. haftadan itibaren 4'er haftalık aralıklarla AT tekrarlanmalıdır.
- AT (-) olan gebelere, öncelikle 28. haftada 0.5 ml olarak 300 mcg Rh (anti-D) immünglobulini ile profilaksi yapılmalıdır. Bu dönemde profilaksi uygulanmasının amacı doğuma kadar olan 12 haftalık süre boyunca oluşabilecek feto-maternal kanamaları karşılayabilmektir.
- immünize olmamış bir gebede profilaksi için en önemli dönem ise doğumdur. Doğumu takiben bebeğin kordon kanından DAT ve bebek kan grubu çalışılmalıdır.
- DAT'ın negatif ve bebek kan grubunun Rh (+) olması halinde 300 mcg Rh (anti-D) immünglobulini tekrar yapılmalıdır.

Genel doz 300 mcg yani 1500 Ü verildiğinde 17 ml fetal kanı baskılar. Her 400 kadından birinde ise 30 ml'den fazla kanama olur. Yapılan işlem veya gebelikteki olay sebebiyle daha fazla kanın anneye geçtiği tahmin ediliyorsa ya da Kleihauer-Betke testi veya akım sitometri ile fetal eritrositlerin oranı yüksek bulunmuşsa bu gebelerde tahmin edilen miktara göre ek dozların yapılması gerekir (113-117).

Rh (anti-D) immünglobulin ile profilaksi yapılan gebelerde do um öncesinde bakılan AT (anti-D) pozitif olabilir. Bu durum gebelere do um sonrasında Rh (anti-D) immünglobulin verilmesini engellemez.

Yalnızca do umdan sonra tek doz 300 mcg Rh (anti-D) immünglobulin profilaksi uygulaması ile Rh alloimmünizasyon riski % 1-2'ye düşer. Antenatal 28. haftada 300 mcg'lık bir doz ve do umdan hemen sonra yapılan ikinci doz 300 mcg Rh (anti-D) immünglobulin profilaksi uygulaması ile bu risk % 0.2'ye kadar düşmektedir. Antenatal 28. hafta uygulama + do um sonrası 2. doz uygulama ile % 96 oranında koruma sağlanır. Daha önce profilaksi alınmadığı bilinen bir gebede AT testi (+) olduktan sonra Anti-D profilaksisi vermenin hiçbir anlamı yoktur. Ayrıca ilk gebelikte ve sonrasında yeniden ana kan grubu Rh (-) ise postnatal Anti-D yapılmasına gerek yoktur. Yeniden ana Anti-D yapılması ise hiçbir zaman endike değildir (118,119).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

ndirek Antiglobulin testi pozitif olan gebeliklerin ve bu gebelerde tanımlanan antikorların retrospektif olarak de erlendirilmesinin planlandı ı bu çalı mamızda Ocak 2011-Nisan 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi ahinbey E itim ve Ara tırma Hastanesi Kan Bankasında indirek antiglobulin testi yapılan 846 do urganlık a ndaki kadının indirek antiglobulin testi sonucu de erlendirildi. Bu 846 kadından 550'sini gebeler olu turmaktaydı ve bunların 52'sinde indirek antiglobulin testinin pozitif oldu u saptandı. Çalı mamıza gebe olan ve indirek antiglobulin testi pozitif saptanan toplam 52 vaka dahil edildi ve bu 52 vakaya antikor tanımlama i lemi yapıldı. Antikor tanımlama i lemi neticesinde 45 vakada indirek antiglobulin testi pozitifli ine yol açan antikor ya da antikorlar tanımlanabilirken kalan 7 vakada antikor tanımlanamadı.

Bu alı mada indirek antiglobulin testi pozitif saptanan ve antikor tanımlanan 45 gebenin ve bu gebelikler sonucu do an bebeklerin klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak de erlendirilmi tir. Hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden ya da telefon ile hastalar aranarak olguların demografik özellikleri, tanı ve laboratuvar bulguları ve gebelik sonucunda do an bebeklerin klinik bilgileri kaydedildi.

Çalı ma öncesinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 24.03.2014/115, tarih: 24.03.2014) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu.

Çalı ma 01.04.2014 ile 01.09.2014 tarihleri arasında yürütüldü. Tüm hastaların isim, soy isim, ya ı, cinsiyeti, telefon numaraları ve dosya numaraları kaydedildi.

3.2. Metod

550 gebeye üretici firmanın (Immucor Panoscreen®, Dominion Biologicals Limited 5 Isnor Drive Dartmouth, NS, Canada B3B 1M1) talimatlarını izleyerek indirek antiglobulin testi (AT) yapıldı. indirek antiglobulin testi pozitif olan gebelere, üretici firmanın (DiaMed ID, Gel card ID Micro Typing System, Pra Rond 231785, Cressier FR, Switzerland.) talimatlarını izleyerek jel kart sistemi ile tanımlama işlemi yapıldı. Antikor tanımlamada p değeri hesaplandı ve $p < 0.05$ olan analizler kabul edildi. 18 hücreli panel Rh (D, C, E, c, e, Cw), Kell (K, k, Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lewis (Le^a, Le^b), P (P1), MNS (M, N, S, s), Lutheran (Lu^a, Lu^b), ve Xg (Xg^a) antijenlerini içermekteydi.

3.3. statistik

Hasta dosyalarından, hastane otomasyon sisteminden ve telefon görüşmeleri ile olguların demografik özellikleri, tanı ve laboratuvar bulguları ve gebelik sonucunda doğan bebeklerin bilgileri kaydedildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edildi. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std.sapma değerleri verildi. istatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

ndirek antiglobulin testi pozitif olan gebeliklerde tanımlanan antikorların retrospektif olarak de erlendirildi i bu çalı mamızda Ocak 2011-Nisan 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ahinbey E itim ve Ara tırma Hastanesi Kan Bankasında indirek antiglobulin testi yapılan 846 kadının indirek antiglobulin testi sonucunu de erlendirdik. ndirekt antiglobulin testi yapılan 846 kadından 550'sini gebeler olu turmaktaydı. Çalı mamıza gebe olan ve indirek antiglobulin testi pozitif saptanan toplam 52 vaka dahil edildi. Gebeler içerisindeki toplam alloimmünizasyon sıklı ı (52/550) % 9.45 olarak bulundu. Bu 52 vakaya antikor tanımlama i lemi yapıldı (Tablo 5). Antikor tanımlama i lemi neticesinde 45 vakada (% 86.5) indirek antiglobulin testi pozitifli ine yol açan antikor ya da antikorlar tanımlanabilirken kalan 7 vakada (% 13.5) ise pozitifli e yol açan antikor tanımlanamadı (Tablo 6).

Tablo 5. Gebeler içerisinde Alloimmünizasyon Sıklı ı

	Sayı	Yüzde
ndirek antiglobulin testi negatif olan gebeler	498	% 90.55
ndirek antiglobulin testi pozitif olan gebeler	52	% 9.45

Tablo 6. ndirek Antiglobulin Testi Pozitif Olan Gebelerde Antikor Tanımlanma Oranı

	Sayı	Yüzde
Antikor tanımlanan gebeler	45	% 86.5
Antikor tanımlanamayan gebeler	7	% 13.5

Çalı mamızda antikor tanımlanan 45 gebe ve bu gebeliklerden do an bebeklerin klinik ve demografik bulguları retrospektif olarak de erlendirilmi tir. Antikor tanımlanan 45 vakanın 37'sinde (% 82.2) anti-D antikorı saptandı, kalan 8 vakada (% 17.8) ise anti-D dı ndaki antikorlar sırasıyla anti-K (% 6.66), anti-Jk^a (% 4.44), anti-E/anti-K (% 2.22), anti-c (% 2.22), anti-C/anti-D (% 2.22) tanımlandı (Tablo 7).

ndirekt antiglobulin testi yapılan toplam 550 gebe içerisinde D antijenine kar ı alloimmünizasyon sıklı ı % 6.9 olarak saptanırken D antijeni dı ndaki alloimmünizasyon sıklı ı ise % 1.45 olarak saptandı. Tanımlanamayan antikorların sıklı ı ise % 1.27 olarak saptandı. Çalı mamızda ikinci sıklıkta Anti-K antikorı tanımlandı. 550 gebeden 4 tanesinde anti-K (% 0.72) tanımlanırken bunlardan 3 tanesinde sadece anti-K (% 0.54) , 1 gebede de anti-K/anti-E (% 0.18) birlikte tanımlandı. Üçüncü sıklıkta tanımlanan antikor anti- Jk^a iken toplam 2 hastada (% 0.36) bu antikor tanımlandı. Birer hastada da sırasıyla anti-c, anti-C/anti-D, anti-E/anti-K (% 0.18) tanımlandı (Tablo 7)

Tablo 7. 550 Gebede Tanımlanan Antikorlar ve Bu Antikorların Bütün Gebeler ve Antikor Tanımlanan Gebeler Arasındaki Sıklı ı

Tanımlanan antikor	Sayı	Antikor tanımlanan gebeler içinde sıklı ı (45 gebe)	Bütün gebeler arasında sıklı ı (550 gebe)
Anti-D	37	% 82.2	% 6.9
Anti-K	3	% 6.66	% 0.54
Anti-Jk ^a	2	% 4.44	% 0.36
Anti-c	1	% 2.22	% 0.18
Anti-C / Anti-D	1	% 2.22	% 0.18
Anti-E / Anti-K	1	% 2.22	% 0.18

Antikor tanımlanan 45 gebenin ortalama ya ı 31.33 idi. En genç hasta 17 ya ında en ya lı hasta ise 44 ya ında idi. Ya ı için ortalama standart sapma 6.011 olarak saptandı (Tablo 8).

ndirekt antiglobulin pozitifli inin saptandı ı gebelik haftası en erken 8. hafta en geç 42. hafta olmak üzere hastalar arasında de i kenlik gösteriyordu. ndirekt

antiglobulin pozitifli inin saptandı 1 gebelik haftası ortalaması 21.04 ve standart sapma de eri 8.868 olarak bulundu (Tablo 8).

Bütün gebelere en az bir kez indirek antiglobulin testi yapılmı tı. Gebelik süresince antikor tanımlanmı gebelere ortalama 3.51 defa indirek antiglobulin testi yapılmı tı. En az 1 en fazla ise 15 kez indirek antiglobulin testi yapılırken standart sapma 3.273 olarak bulundu (Tablo 8). Hiçbir gebede takip eden AT testlerinde yeni antikor tanımlanmadı.

45 hastanın indirek antiglobulin testi pozitifli inin kaçınıcı gebeli inde ortaya çıktı 1 konusunda yapılan incelemede anti-D tanımlanan 2 vakanın dı nda kalan 43 vakanın hepsinin antikor pozitifli inin 2. ve daha sonraki gebeliklerinde saptanmı oldu u görüldü. ndirekt antiglobulin pozitifli inin saptandı 1 gebelik sırası en erken 1 iken en geç 8, ortalama de er 4.38 ve standart sapma de eri 2.081 olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Antikor Tanımlanan 45 Gebenin Tanımlayıcı Bulguları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Gebelerin ya 1	17	44	31.33	6.011
ndirek antiglobulin pozitifli inin saptandı 1 gebelik haftası	8	42	21.04	8.868
Her gebeye uygulanan toplam indirek antiglobulin testi sayısı	1	15	3.51	3.273
ndirek antiglobulin pozitifli inin saptandı 1 gebelik sırası	1	8	4.38	2.081

Tanımlanan antikorlardan 37 tanesi anti-D idi ve bu bütün gebelerin % 6.9'una kar ılıklı gelmekteydi. Bu 37 vakanın 6'sına 4'ünde hidrops fetalis, 2'sinde ise fetal anemi olması nedeniyle intrauterin fetal transfüzyon yapılmı tı. ntrauterin fetal transfüzyon yapılan 6 hastanın takiplerinde 3'ünde fetal ölüm görülmü tü. Bu 37 gebeden do an bebekler incelendi inde bebeklerin 16 tanesinde sarılık geli ti i ve

bunların tamamına fototerapi verildi i, 6 bebe e ise do um sonrasında exchange transfüzyon yapıldı ı saptandı (Tablo 9). 37 vakadan 21'inin ilk gebeliklerinden do an çocukların kan grupları aileler tarafından bilinmiyordu ve ayrıca dosyalarından bu bilgiye ula ılamadı, di er 16'sının ise daha önceki gebeliklerinde Rh uyu mazlı ına ba lı hidrops fetalis ve fetal kayıp öyküsü mevcuttu. Ayrıca bu 37 gebe içerisinde Rh (anti-D) immunoglobulin ile profilaksi oranı % 32.4 (12/37) idi, 17 hastaya daha önceki gebeliklerinde profilaksi uygulanmamı , 8 hastanın profilaksi durumu ise bilinmiyordu.

İkinci sıklıkta anti-K antikoru tanımlandı. Anti-K antikoru tanımlanan 4 vakadan 3'ünde sadece anti-K bir hastada ise anti-K ve anti-E antikoru birlikte saptandı. Bu dört vakadan do an bebeklerin 3 tanesinde sarılık geli ti ve bu 3 bebe e de fototerapi verildi. Bütün gebeler içerisinde anti-K sıklı ı % 0.72 (% 0.54 + % 0.18) olarak bulundu (Tablo 9).

Üçüncü sıklıkta anti-Jk^a antikoru saptandı ve tüm gebeler içinde sıklı ı % 0.36 olarak bulundu. Anti-Jk^a tanımlanan vakaların bebeklerinde klinik olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. Tanımlanan tüm antikolar ve bu antikoların yol açtı ı klinik durumların da ılımı tablo 9'da özetlenmi tir.

Tablo 9. Tanımlanan Antikolar ve Bütün Gebeler Arasındaki Sıklı ı le Bu Antikoların Yol Açtı ı Klinik Durumların Da ılımı

Antikor	Sayı	Bütün gebeler içindeki sıklı ı	Fototerapi ihtiyacı olanlar	İntrauterin transfüzyon yapılanlar	Hidrops fetalis görülenler	Fetal ölüm	Do um sonrası exchange
Anti-D	37	% 6.9	16	6	4	3	6
Anti-K	3	% 0.54	2	-	-	-	-
Anti-Jk ^a	2	% 0.36	-	-	-	-	-
Anti-c	1	% 0.18	1	-	-	-	-
Anti-C / Anti-D	1	% 0.18	1	-	1	-	1
Anti-E / Anti-K	1	% 0.18	1	-	-	-	-

Antikor tanımlanan 45 gebeden doğan bebeklerin 24'ünde postnatal dönemde sarılık gelişti bu sayı antikor tanımlanan gebeliklerin % 53.3'ünü oluşturmaktaydı (Tablo 10). Postnatal sarılık gelişen bebeklerin tamamına fototerapi verildi (Tablo 11). Fototerapi alan hastalarda tanımlanan antikorlar 16 tanesinde anti-D, 2 tanesinde anti-K, 1 tanesinde anti-c, 1 tanesinde anti-C/anti-D ve 1 tanesinde anti-E/anti-K idi.

Tablo 10. Antikor Tanımlanan 45 Gebeden Doğan Bebeklerde Sarılık Görülme Oranı

	Sayı	Yüzde
Sarılık görülenler	21	% 46.7
Sarılık görülmeyenler	24	% 53.3

Tablo 11. Antikor Tanımlanan 45 Gebeden Doğan Bebeklerin Fototerapi Alma Oranı

	Sayı	Yüzde
Fototerapi alanlar	21	% 46.7
Fototerapi almayanlar	24	% 53.3

45 gebe içerisinde 6 vakaya 4'ünde hidrops fetalis, 2'sinde ise fetal anemi olması nedeniyle intrauterin fetal transfüzyon yapılırken bu vakaların tamamında tanımlanan antikor anti-D idi. Bu 6 vaka antikor tanımlanan vakaların % 13.3'ünü oluşturmaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Antikor Tanımlanan 45 Gebede Intrauterin Fetal Transfüzyon Yapılma Oranı

	Sayı	Yüzde
intrauterin fetal transfüzyon yapılanlar	6	% 13.3
intrauterin fetal transfüzyon yapılmayanlar	39	% 86.7

Antikor tanımlanan 45 vakanın bebeklerinin 5'inde hidrops fetalis saptanırken bu sayı antikor tanımlanan vakaların % 11.1'ini oluşturmaktaydı. Bu vakalardan 4'ünde tanımlanan antikor anti-D iken kalan bir hastada ise anti-C/anti-D birlikte tanımlandı (Tablo 13).

Tablo 13. Antikor Tanımlanan 45 Gebede Hidrops Fetalis Saptanma Oranı

	Sayı	Yüzde
Hidrops fetalis saptananlar	5	% 11.1
Hidrops fetalis saptanmayanlar	40	% 88.9

Antikor tanımlanan 45 gebenin önceki gebelik öyküleri incelendi inde 37 vakada (% 82.2) ölü do um, dü ük, hidrops fetalis ya da invaziv i lem yapılması gibi olumsuz gebelik öyküsü mevcut iken kalan 8 vakanın (% 17.8) ise önceki gebelikleri normal idi (Tablo 14).

Tablo 14. Antikor Tanımlanan 45 Gebede Önceki Gebeliklerinde Olumsuz Gebelik Öyküsü (Ölü Do um, Dü ük, Hidrops Fetalis, nvaziv lem Vb.) Olanlar

	Sayı	Yüzde
Olumsuz gebelik öyküsü olanlar	37	% 82.2
Olumsuz gebelik öyküsü olmayanlar	8	% 17.8

Antikor tanımlanan 45 gebeden do an bebeklerin 7'sine (% 15.6) postnatal exchange transfüzyon yapılmı tı. Exchange transfüzyon yapılan bu bebeklerin 6'sının annesinde anti-D tanımlanmı ken 1'inde ise anti-C/anti-D antikorunu beraber tanımlanmı idi (Tablo 15).

Tablo 15. Antikor Tanımlanan 45 Gebeden Do an Bebeklere Postnatal Exchange Transfüzyon Yapılma Oranı

	Sayı	Yüzde
Exchange transfüzyon yapılanlar	7	% 15.6
Exchange transfüzyon yapılmayanlar	38	% 84.4

Antikor tanımlanan 45 gebelikten 3'ü (% 6.6) fetal ölüm ile sonuçlandı. Fetal ölüm ile sonuçlanan bu 3 gebelikte de tanımlanan antikor anti-D idi (Tablo 16).

Tablo 16. Antikor Tanımlanan 45 Gebelikte Fetal Ölümle Sonuçlanma Oranı

	Sayı	Yüzde
Fetal ölümle sonuçlananlar	3	% 6.6
Fetal ölümle sonuçlanmayanlar	42	% 93.4

Anti-D antikorunu tanımlanan 37 gebede bu veya önceki gebeliklerinde Rh immunglobulin (anti-D) ile profilaksi yapıp yapılmadığı incelendiğinde 12 hastaya (% 32.4) profilaksi uygulanmış idi. 17 hastaya profilaksi uygulanmamış, 8 hastanın ise profilaksi durumu bilinmiyordu (Tablo 17).

Tablo 17. Anti D Tanımlanan 37 Gebede Rh immunglobulin (Anti-D) ile Profilaksi Uygulanma Oranı

	Sayı	Yüzde
Rh immunglobulin ile profilaksi uygulananlar	12	% 32.4
Rh immunglobulin ile profilaksi uygulanmayanlar	25	% 67.6

Anti-D antikorunu tanımlanan 37 gebelik ile anti-D dâhilinde antikor tanımlanan diğer 8 gebelik karşılaştırıldığında her iki grupta gebelerin ortalama yaşlarının birbirine yakın olduğu görüldü. Anti-D antikorunu tanımlanan gebelerin yaş ortalaması 31.45 iken anti-D dâhilinde antikor tanımlanan gebelerin yaş ortalaması 30.75 idi. Bu iki grup arasında yapılan değerlendirilmede p değeri 0.827 olarak saptanırken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 18).

Aynı şekilde bu iki grup arasında indirek antiglobulin pozitifliğin saptandığı gebelik haftası ortalamaları karşılaştırıldığında p değeri 0.372 bulunurken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Anti-D tanımlanan toplam 37 gebede indirek antiglobulin pozitifliğin saptandığı gebelik haftası ortalaması 20.45 hafta iken, anti-D dâhilinde antikor tanımlanan toplam 8 hastada bu değer 23.75 hafta olarak bulundu (Tablo 18).

Ayrıca bu iki grup arasında indirek antiglobulin testi pozitifliğin kaçınıcı gebeliğinde ortaya çıktığı konusunda yapılan karşılaştırmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken p değeri 0.942 olarak bulundu. Her

iki grupta da indirek antiglobulin pozitifli inin saptandı ı gebelik sırası ortalaması 4.38 olarak bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Anti-D Antikoru Tanımlanan Gebelikler ile Anti-D Dı ında Antikor Tanımlanan Gebeliklerde Ya , ndirek Antiglobulin Pozitifli inin Saptandı ı Gebelik Haftası ve Sırasının Kar ıla tırılması

	Anti-D	Anti-D dı ı	p de eri
Hasta sayısı	37	8	
Ortalama ya	31.45 (\pm 6.3)	30.75 (\pm 1.5)	0.8
Ortalama gebelik haftası	20.45 (\pm 8.9)	23.75 (\pm 12.9)	0.3
Ortalama gebelik sırası	4.38 (\pm 2.1)	4.38 (\pm 1.8)	0.9

Anti-D antikoru tanımlanan gebelikler ile Anti-D dı ında antikor tanımlanan gebeliklerin sonuçlarını kar ıla tırdı ımızda anti-D tanımlanan 37 gebenin % 83.8'inde yani 31 gebede olumsuz gebelik öyküsü (ölü do um, dü ük, hidrops fetalis, invaziv i lem) saptanırken, benzer ekilde anti-D dı ı antikor tanımlanan 8 gebenin % 75'inde yani 6 gebede olumsuz gebelik öyküsü mevcuttu. Her iki grup arasında yapılan istatistiki de erlendirmede olumsuz gebelik öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.618$). Yine bu iki grup arasında yapılan kar ıla tırmada hidrops fetalis ile sonuçlanan gebelikler açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.000$). Anti-D tanımlanan grupta 4 gebede di er grupta ise 1 gebede hidrops fetalis görüldü (Tablo 19).

Anti-D tanımlanan 6 gebeye intrauterin fetal transfüzyon yapıldı ı görülürken anti-D dı ında antikor tanımlanan gruptan hiçbir gebeye intrauterin fetal transfüzyon i lemi yapılmamı tı. ki grup arasında yapılan kar ıla tırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.572$). Benzer ekilde fetal ölümle sonuçlanan gebeliklere bakıldı ında yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.557$). Anti-D tanımlanan gebeliklerden 3 tanesi fetal ölüm ile sonuçlanırken, anti-D dı ında antikor tanımlanan grupta ise fetal ölüme rastlanmadı (Tablo 19).

Anti-D tanımlanan grup ile anti-D dı ı antikor tanımlanan grup arasında do an bebekler postnatal exchange transfüzyon ihtiyacı, postnatal sarılık geli me ihtimali ve postnatal fototerapi gereksinimi açısından kar ıla tırıldı ında iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadı ı saptandı (Tablo 19). Anti-D saptanan hastalardan do an bebeklerin 6 tanesi postnatal exchange transfüzyon ihtiyacı duyarken bu sayı anti-D dı ı antikor tanımlanan grupta 1 idi (p=0.592). Anti-D saptanan hastalardan do an bebeklerden 16 tanesinde sarılık geli irken bu sayı anti-D dı ı antikor tanımlanan grupta 5 olarak bulundu (p=0.443). Her iki grupta da sarılık geli en bebeklerin tamamı fototerapi aldı (p=0.443).

Tablo 19. Anti-D Antikoru Tanımlanan Gebelikler le Anti-D Dı ında Antikor Tanımlanan Gebeliklerin Kar ıla tırılması

	Anti-D	Anti-D dı ı	P de eri
Olumsuz gebelik öyküsü olanlar	31 % 83.8	6 % 75	0.618
Hidropsla sonuçlanan gebelikler	4 % 10.8	1 % 12.5	1.000
ntrauterin exchange yapılan gebelikler	6 % 16.2	0 % 0	0.572
Fetal ölümle sonuçlanan gebelikler	3 % 8.1	0 % 0	0.583
Postnatal exchange yapılan gebelikler	6 % 16.2	1 % 12.5	0.592
Postnatal sarılık geli en gebelikler	16 % 43.2	5 % 62.5	0.443
Postnatal fototerapi gereken gebelikler	16 % 43.2	5 % 62.5	0.443

Anti-D Dı ında Antikor Tanımlanan Gebelerin Klinik Özellikleri Ve Bu Gebelikler Sonrasında Do an Bebeklerin Klinik Bulguları:

İlk olgu 32 ya ında, 34 haftalık gebeli i anensefali nedeniyle fetal exitus ile sonuçlandı ı için hastanemize sevk edilmi ti. Bu gebelik hastamızın 8. gebeli idi ve hastamızın daha önceki gebeliklerinde 4 dü ük ve 3 ölü do um öyküsü mevcuttu. Hasta son gebeli i sırasında rutin kontrol altında de ildi. Kan grubu AB Rh(+) ve 34. gebelik

haftasında bakılan indirek antiglobulin testi pozitif saptanmıştır. Yapılan antikor tanımlama işlemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifliğine anti-Jk^a antikorunun yol açtığı belirlendi. Bebemin otopsi sonucu anensefali olarak raporlandı hidrops bulgusuna rastlanmadı.

İkinci olgu 31 yaşında, 3. gebeliğinde merkezde yapılan tetkiklerinde indirek antiglobulin testi pozitif saptanması üzerine hastanemize sevk edilmiş ve rutin takiplerine hastanemizde devam edilmiştir. Hastanın kan grubu O Rh(+) idi. Bir önceki gebeliği ektopik gebelik olması nedeniyle sonlandırılan hastanın o dönemdeki tetkiklerinde indirek antiglobulin testi negatif saptanmıştır. Hastaya 8. gebelik haftasına kadar 2 kez indirek antiglobulin testi yapıldı ve ikisi de pozitif saptandı. Yapılan antikor tanımlama işlemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifliğine anti-K antikorunun yol açtığı belirlendi. Hastamızın bu gebeliği de ektopik gebelik olması nedeniyle 8. gebelik haftasında sonlandırıldı. Fetusa ait otopsi raporunda hidrops bulgularına rastlanmadı.

Üçüncü olgu 28 yaşında, 2. gebeliğinde merkezde yapılan takipleri sırasında hastamızda HELLP sendromu ve erken doğum eylemi olması üzerine hastanemize sevk edilmiş ve sonrasında hastanemizde sezeryan ile doğum gerçekleşmiştir. Hastamızın ilk gebeliği intrauterin fetal ölüm ile sonuçlanmıştır ve o dönemde yapılan tetkiklerinde indirek antiglobulin testi negatif olarak saptanmıştır. Hastanın öyküsünde ilk gebeliği sırasında hastaya amniyosentez yapıldığı ve ayrıca hastanın daha önce ortopedik problemi nedeniyle operasyon geçirdiği saptandı, fakat kan transfüzyonu öyküsü yoktu. Hastamızın 2. gebeliğinin 27. gebelik haftasında hastanemizde yapılan tetkiklerinde kan grubu B Rh(+) ve indirek antiglobulin testi pozitif saptandı. Yapılan antikor tanımlama işlemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifliğine anti-c antikorunun yol açtığı belirlendi. 27 haftalık prematüre doğan bebek ise postnatal solunum sıkıntısı olması nedeniyle entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Bebeğe hidrops bulgusuna rastlanmadı, fakat yapılan tetkiklerde bebemin kan grubu B Rh(+), direkt antiglobulin testi +4 pozitif, c antijeni pozitif, hemoglobin değeri 7.7 g/dl ve indirek bilirubin 4 mg/dl olarak saptandı. Hastada anti-c antikoruna bağlı hemoliz mevcuttu bu yüzden hastaya c antijeni içermeyen eritrosit süspansiyonu bulunarak transfüzyon yapıldı. Ayrıca hastaya fototerapi başlandı, beraberinde hastaya intravenöz immunglobulin ve steroid tedavileri verildi. Solunum sıkıntısı respiratuar distress

sendromu olarak de erlendirilen hastaya toplamda 5 kez surfaktan uygulandı. Yenido an yo un bakım ünitesinde takibi devam eden hastanın batın distansiyonu olması ve beraberinde direkt grafisinde nekrotizan enterokolit (NEC) bulguları gözlenmesi üzerine üpheli NEC tablosu olarak de erlendirilip bebe in oral beslenmesi kesildi. Be gün boyunca yenido an yo un bakım ünitesinde ventilatörde takip edilen bebe in anemisi devam etti toplamda 4 kez eritrosit transfüzyonu yapıldı. Takibinde fontanel kabarıklı ı olması üzerine yapılan transfontanel ultrasonografide grade 3 germinal matriks kanaması saptandı. Takibinin 5. Gününde genel durumu kötüle en, vital bulguları bozulan bebek geli en kardiyak arrest sonrası ex oldu.

Dördüncü olgu 30 ya nda, toplam 6 gebelik öyküsü olan ve bunlardan ilk 3'ü ya ayan sonraki iki gebeli i ise 24. ve 36. gebelik haftalarında hidrops fetalis nedeniyle intrauterin fetal ölüm ile sonuçlanmı ve 6. gebeli inde de 28. gebelik haftasında hidrops fetalis saptanması üzerine hastanemize yönlendirilmi ti. Hastamızın 28. gebelik haftasında bakılan kan grubu A Rh(-) ve indirek antiglobulin testi pozitif saptandı. Hastaya önceki gebeliklerinde Rh immunglobulini (anti-D) yapılmamı tı. Yapılan antikor tanımlama i lemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifli ine anti-D ve anti-C antikorlarının birlikte yol açtı ı belirlendi. Hastaya dı merkezde sezeryan do um yapılmı ve do an bebek hidrops fetalise ba lı solunum sıkıntısı nedeniyle postnatal 2. saatinde kaybedilmi .

Be inci olgu 32 ya nda, 40. gebelik haftasında elektif sezeryan için hastanemize ba vurmu tu. Bu gebelik hastanın 5. gebeli iydi ve daha önceki 4 gebeli inden 4 ya ayan çocu u vardı, dü ük, ölü do um ya da kan transfüzyonu öyküsü yoktu. Hastanın kan grubu A Rh(+) ve indirek antiglobulin testi pozitif olarak saptandı. Yapılan antikor tanımlama i lemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifli ine anti-Jk^a antikorunun yol açtı ı belirlendi. Sezeryan do um sonucunda bir adet, 3200 gram a ırlı nda, sa lıklı, erkek bebek do du. Bebe in do um sonrası takibinde sarılık ya da anemi gözlenmedi, bebekte Jk^a antijeni için bir ara tırma yapılmadı ı ö renildi.

Altıncı olgu 32 ya nda, daha önce 4 gebelik öyküsü olan ve bu gebeliklerinden 2 tanesi dü ük ile sonuçlanan di er 2 gebeli inden ise 2 ya ayan çocu u olan ve 5. gebeli inde dı merkezde takip edilirken indirek antiglobulin testi pozitif saptanması üzerine 10. gebelik haftasında hastanemize yönlendirilmi ti. Hastanın ikiz gebeli i

mevcuttu. Yapılan tetkikler neticesinde hastanın kan grubu A Rh(+) ve indirek antiglobulin testi pozitif olarak saptandı. Hastanın 2 adet düük doğum öyküsü dışında invaziv girişim, ameliyat ya da kan transfüzyonu gibi bir öyküsü yoktu. Yapılan antikor tanımlama işlemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifliğine anti-K antikorunun yol açtığı belirlendi. Gebeliğin takibinde fetuslarda anemi, hidrops ya da başka bir problem saptanmadı. 36. gebelik haftasında dış merkezde yapılan elektif sezeryan doğum ile biri 2400 diğeri 2300 gram ağırlığında 2 adet kız bebek doğurtuldu. Prematürite ve postnatal solunum sıkıntısı olması nedeniyle bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi takibinin 3. gününde hastalarda sarılık gözlenmesi ve bakılan bilirubin değerlerinin fototerapi sınırının üzerinde saptanması üzerine hastalara fototerapi başlandı. Bebeklerde Kell antijeni için bir ara tırma yapılmadığı öğrenildi. Toplam 14 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavileri sonrasında ifa ile taburcu edildiler.

Yedinci olgu 29 yaşında, 5. gebeliği nedeniyle dış merkezde takipli iken 17. gebelik haftasında bakılan indirek antiglobulin testi pozitif saptanması üzerine hastanemize yönlendirildi. Hastanın daha önceki gebeliklerinde ilk gebeliğinden 1 tane yaşıtlı çocuk vardı, 2 tane gebeliği düük doğum ile sonuçlanırken 1 gebeliği de gebeliğin 23. haftasında intrauterin fetal ölüm ile sonuçlandı. Yapılan tetkikler neticesinde hastanın kan grubu B Rh (-) ve indirek antiglobulin testi pozitif olarak saptandı. Hastaya önceki gebeliklerinde Rh immunglobulini (anti-D) yapılmamıştı. Yapılan antikor tanımlama işlemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifliğine anti-K antikorunun yol açtığı belirlendi. Rutin takiplerine devam etmemiştir. Gebeliğinin 37. haftasında dış merkezde elektif sezeryan ile doğum gerçekleşmiştir. Postnatal solunum sıkıntısı olması nedeniyle bebek entübe edilerek ventilatörde takip edilmiştir, postnatal 3. gününde sarılık olması nedeniyle fototerapi başlandı. Bebekte Kell antijeni için bir ara tırma yapılmadığı öğrenildi. Pnömoni tanısıyla yaklaşık 50 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş ve takiplerinde anemi ya da hemoliz bulgusuna rastlanmayan hasta ifa ile taburcu edilmiştir.

Sekizinci olgu 32 yaşında, 42. gebelik haftasında elektif sezeryan için hastanemize başvurmuştu. Bu gebelik hastanın 3. gebeliğiydi ve daha önceki 2 gebeliğinden 2 yaşlı çocukları vardı, düük, ölü doğum ya da kan transfüzyonu öyküsü yoktu.

Hastanın kan grubu A Rh(+) ve indirek antiglobulin testi pozitif olarak saptandı. Yapılan antikor tanımlama işlemi sonrasında hastamızda indirek antiglobulin testi pozitifliğine anti-E/anti-K antikorlarının birlikte yol açtığı belirlendi. Sezeryan doğum sonucunda bir adet, 3100 gram ağırlığında, sağlıklı, kız bebek doğdu. Bebeğin direkt antiglobulin testi 3+ saptandı. Bebeğin doğum sonrası takibinde sarılık gözlemlendi ve fototerapi başlandı. Tedavi sonrası ifa ile taburcu edildi, bebekte Kell antijeni için bir ara tırma yapılmadığı öğrenildi.

5. TARTI MA

Fetus ve yenido anlarda eritrositlerin hemolizine neden olan en sık nedenler sırasıyla ABO ve Rh (D) uyu mazlıklarıdır. ABO ve Rh (D) uyu mazlıkları dı ındaki hemolitik hastalık olgularında minör kan grubu uyu mazlıkları rol oynamaktadır (1).

Uygun ko ullarda antikor cevabı olu turabilecek çok sayıda eritrosit antijeni bulunmasına ra men anne ile bebek arasında kan uyu mazlıklarına en sık yol açan kan grubu antijenleri Rh sisteminde bulunan D, C, c, E antijenleri ve ayrıca Kell sisteminde bulunan K antijenidir. Literatürde özellikle anti-D, anti-K, anti-E, anti-c, anti-C ve di er Rh subgrup uygunsuzluklarına ba lı hemolitik hastalık olguları bildirilmi tir (1,2).

Önceleri ön planda olan Rh sensitizasyonuna ba lı yenido an hemolitik hastalı ı Rh (anti-D) immünglobulinin yaygın kullanımı sonucu birçok Avrupa ülkesinde azalmı tır, buna kar ın geli en kan bankacılı ı teknikleriyle birlikte di er eritrosit antijenlerine kar ı olu an antikorların daha fazla tanımlanmaya ba lamasıyla beraber minör kan grubu uygunsuzluklarının etyolojideki oranı giderek artmı tır (3).

Minör kan grubu uygunsuzlukları açısından gebelerde anti-D dı ı eritrosit alloimmunizasyonu taramaları, bu antikorların dü ük sıklıkta olmaları nedeniyle kimi ülkelerde önerilmemekte, kimilerinde ise çok dü ük de olsa iddetli hemolitik hastalık riski olması nedeniyle bu taramaların yapılabilece i belirtilmektedir (120-123). Halen ülkemizde alloantikor taraması öncelikle RhD negatif gebeler ve kötü obstetrik öyküsü olan gebelere yapılmakta ve ülkemizde Rh pozitif gebelere AT testi ile rutin olarak antikor taraması yapılmamaktadır. Bizim hastanemizde ve bulundu umuz bölgedeki di er hastanelerde de genel uygulama bu ekildedir.

Ülkemizde yapılmı ve hemolitik hastalı a neden olan eritrosit alloimmünizasyonunun sıklı ını belirleyen ve bu antikorların klinik etkilerini ortaya koyan uzun süreli ve geni kapsamlı bir çalı ma yoktur. Bu konuda dünyanın pek çok yerinde geni kapsamlı çalı malar yapılmaktayken ülkemizde bu çalı malar sınırlı sayıdadır (74,120,123-128).

Hemolitik hastalığa neden olan eritrosit alloimmünizasyonunun sıklığını belirlemek üzere Geifman-Holtzman ve ark. (4) yaptığı çalışmada 37506 gebenin 452'sinin (% 1.2) AT testini pozitif saptamaları ve hemolitik hastalığın gelişimine neden olan antikorların sıklığını: anti-Kell % 22, anti-D % 18.4, anti-E % 14, anti-c % 5.8, anti-C % 4.7, anti-MNS % 4.7, anti-Fya (Duffy) % 5.4 ve anti-Jka % 1.5 olarak bildirmişler. Howard ve ark. (124) Galler'de 22264 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada ise klinik olarak önemli olan 244 antikor pozitifliği saptanmıştır. Total alloimmünizasyon sıklığı % 1.1 bulunmuştur. Saptanan antikorların 100'ünü (% 41) anti-D antikorlarının oluşturduğunu ve kalan 144'ünü ise (% 59) anti-D dışı antikorların oluşturduğunu bildirilmiştir. Filbey ve ark. (127) 12 yıllık sürede, sveç'te yapılmış oldukları bir diğerk çalışmada ise toplamda 110765 gebe değerlendirilmiş ve bunlardan 836'sında alloimmünizasyon saptanmıştır. Bu çalışmada alloimmünizasyon sıklığı % 0.75 olarak bildirilmiştir. Tanımlanan antikorların 159'unu (% 19) anti-D antikorlarının oluşturduğunu ve kalan 677 (% 81) antikor ise anti-D dışı antikorların oluşturduğunu bildirilmiştir.

Koelewijn ve ark. (74) Hollanda'da gerçekleştirdikleri alloantikorların epidemiyolojisi üzerine yapılan geniş çaplı ilk prospektif kohort çalışmasında, anti-D dışında klinik olarak önemli olan antikorların sıklığı 100000 gebelikte 328 (% 0.32) olarak tespit edilmiştir. En sık görülen antikor anti-E iken ikinci sıklıkta anti-K ve üçüncü sıklıkta anti-c olduğunu bildirmişler. Anti-D sıklığı ise % 0.083 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ilk trimesterde antikor taraması negatif olan bir grup gebede de ortalama 29. hafta civarında antikor pozitifliği geliştiği bildirilmiştir. Geç dönemde gelişen antikorların içinde ise en sık görülen antikorun anti-c olduğunu belirtilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlarda gebelerin birinci trimesterinde her 80 gebeden birinin antikor taramasının pozitif olduğunu, her 300 gebeden birinde tanımlanan antikorun anti-D dışında ve klinik önemi olan bir antikor olduğunu ve her 500 gebeden birinde ise anti-D dışında bir antikor ile yenidoğanın hemolitik hastalığının gelişme riski olduğunu gösterilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada ilk trimesterdeki taramanın önemini vurgulamış ve özellikle ilk trimesterde anti-c negatif olan gebelerin ilerleyen dönemlerde de antikor gelişimi açısından takip edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Gündüz ve ark. (125) Eskişehir'de yaptığı ve 535 gebenin indirek antiglobulin testinin değerlendirildiği çalışmada anti-D dışındaki antikorların sıklığı % 1.21 olarak bulunmuştur. Fakat tanımlanan anti-D dışı antikorların spektrumunun diğer ülkelerden

farklı oldu u bildirilmi tir. Bu çalı mada Gündüz ve ark. hastaları Rh pozitif veya negatif olma durumuna göre ayırmamı lardır. Gebeliklerin üçüncü trimesterinde yapılan 535 indirek antiglobulin testinden 32'si pozitif saptanmı tır (% 5.98), 26 hastada (% 81.25) anti-D tanımlanmı , 5 hastada (% 15.6) ise anti-D dı ndaki antikorlar tanımlanmı , 1 hastada (% 3.12) ise antikor tanımlanamamı tır. Tanımlanan anti-D dı ı antikorlar sırasıyla anti-D/C, anti-D/Jk^a, anti-c/K, anti Jk^a ve anti-K olarak bildirilmi tir.

Altunta ve ark. (128) 2006-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi kan bankasına ba vuran ve indirek antiglobulin testi yapılan 743 RhD negatif gebeyi retrospektif olarak de erlendirdikleri çalı mada ise RhD negatif gebelerde anti-D antikorunu % 6.46 oranında pozitif bulunurken anti-D dı ndaki antikorların oranı % 2.69 olarak bulunmu tur. Tanımlanan antikorların % 68.57'sini anti-D olu tururken anti-D dı nda tanımlanan antikorların oranı % 31.42 olarak saptanmı tır.

Çalı mamızda Ocak 2011-Nisan 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ahinbey E itim ve Ara tırma Hastanesi Kan Bankasında indirek antiglobulin testi yapılan 846 kadının indirek antiglobulin testi sonucunu de erlendirdik. ndirek antiglobulin testi yapılan 846 kadından 550'sini gebeler olu turmaktaydı. Çalı mamıza gebe olan ve indirek antiglobulin testi pozitif saptanan toplam 52 vaka dahil edildi. Gebeler içerisindeki toplam alloimmünizasyon sıklı ı (52/550) % 9.45 olarak bulundu (Tablo 5). Gebeler üzerinde yapılan çalı malarda literatürde alloimmunizasyon oranlarında % 0.9 - % 7.1 gibi geni bir varyasyon bulunmaktadır (122). Altunta ve ark. (128) Ankara'da yaptıkları çalı mada 743 Rh negatif gebede bu oranı % 8.74 (65/743) olarak bulmu lar. Yine ülkemizde Gündüz ve ark. (125) Eski ehir'de yaptı ı ve 535 gebenin (Rh ayırımı yapmaksızın) indirek antiglobulin testinin de erlendirildi i çalı mada ise bu oran % 5.98 olarak bildirilmi tir. Geifman-Holtzman ve ark. (4) 37506 gebenin indirek antiglobulin test sonuçları üzerinden yaptıkları çalı mada alloimmunizasyon sıklı ı % 1.46 olarak bildirilmi . Koelewijn ve ark. (74) Hollanda'da gebelerde birinci trimesterde yaptıkları geni çaplı prospektif çalı mada ise alloimmunizasyon sıklı ı % 1.25 olarak bildirilmi . Howard ve ark. (124) Galler'de 22264 gebe üzerinde yaptıkları çalı mada ise alloimmünizasyon sıklı ı % 1.1 bulunmu tur. Filbey ve ark. (127) 12 yıllık bir sürede sveç'te yapmı oldukları bir di er çalı mada ise alloimmünizasyon sıklı ı % 0.75 olarak bildirilmi tir. Görüldü ü gibi alloimmünizasyon sıklı ı çalı malar ve farklı ülkeler arasında de i kenlik

göstermektedir. Bu çalı mamızda bulmu oldu umuz % 9.45'lik alloimmünizasyon sıklı ı ülkemizde yapılmı olan di er iki çalı ma ile benzer oranlarda iken özellikle yurt dı ındaki çalı malarda çok daha dü ük alloimmünizasyon oranları oldu u dikkati çekmektedir. Ülkemizdeki yüksek alloimmünizasyon sıklı ının en önemli nedenlerinde birisi halen gebelerin büyük bir kısmının gebelikleri sırasında takipsiz olması ve anti-D profilaksisinin düzgün bir ekilde yapılamamasıdır. Buna ba lı olarak D antijenine ba lı alloimmünizasyon ülkemizde di er ülkelere oranla sık görülmekte ve total alloimmünizasyon sıklı ıda do al olarak yükselmektedir.

Çalı mamızda antikor tanımlanan 45 vakanın 37'sinde (% 82.2) anti-D tanımlandı, kalan 8'inde (%17.8) ise anti-D dı ındaki antikorlar tanımlandı (Tablo 7). Gündüz ve ark. (125) Eski ehir'de yaptı ı çalı mada antikor tanımlanan 32 vakadan 26'sında (% 81.25) anti-D tanımlanmı , 6'sında (% 18.75) ise anti-D dı ındaki antikorlar tanımlanmı . Altunta ve ark. (128) Ankara'da yaptıkları çalı mada ise 70 vakadan 48'inde (% 68.57) anti-D tanımlanırken, 22'sinde (% 31.42) ise anti-D dı ındaki antikorlar tanımlanmı . Geifman-Holtzman ve ark. (4) yaptı ı çalı mada 550 vakanın 101'inde anti-D (% 18.4) tanımlanırken 449'unda (% 81.6) ise anti-D dı ındaki antikorların tanımlandı ı bildirilmis tir. Howard ve ark. (124) 244 vakadan 100'ünde (% 40.9) anti-D tanımlandı mı, 144'ünde (% 59.1) ise anti-D dı ındaki antikorların tanımlandı mı bildirilmis ler. Filbey ve arkadaş larının (127) çalı masında ise 836 vakanın 159'unda (% 19) anti-D antikorlarının saptandı ı, kalan 677'sinde (% 81) ise anti-D dı ı antikorların saptandı ı bildirilmis tir. Ülkemizde yapılan di er iki çalı mada oldu u gibi bizim çalı mamızda da en sık görülen antikor büyük ço unlukla anti-D idi. Di er ülkelerde yapılan çalı malarda saptanan antikorların büyük ço unlu unu ise anti-D dı ındaki antikorlar olu turmaktadır. Sadece Howard ve arkadaş larının (124) 1993-1994 yılları arasında Galler'de yaptıkları çalı mada ülkemizdekine yakın anti-D oranı görülmekteyse de bu çalı mada bile anti-D oranı % 41 olarak verilmi tir. Oysaki ülkemizdeki çalı malarda sırasıyla Gündüz ve arkadaş ları % 81.25, Altunta ve arkadaş ları ise % 68.7 oranında anti-D bildirmis lerdir. Bizde bu oranı % 82.2 olarak bulduk. Ülkemizdeki çalı malarda ve bizim çalı mamızda yüksek D alloimmünizasyon oranları saptanmasının en önemli nedenlerinden birisi halen gebelerin büyük bir kısmının gebelikleri sırasında takipsiz olması ve anti-D profilaksisinin etkin bir ekilde yapılamamasıdır. Di er önemli bir neden ise RhD (-) gebelerin % 43'ünün (16/37)

önceki gebeliklerinde D alloimmünizasyonu geli tirmi olmalarına rağmen tekrar gebelik kalmasıdır.

Çalışmamızda anti-D tanımlanan vakalarda anti-D'nin ortalama 4.38. gebelikte pozitifliği görüldü, ayrıca gebelerin % 82'sinde önceki gebeliklerinde D alloimmünizasyonuna neden olabilecek olumsuz gebelik öyküsü vardı (Tablo 8, Tablo 14). Yaptığımız bu çalışmada anti-D antikorlu tanımlanan 37 gebede bu veya önceki gebeliklerinde Rh immunglobulin (anti-D) ile profilaksi yapıp yapılmadığı incelendi inde 12 hastaya (% 32.4) profilaksi uygulanmış idi. 17 hastaya profilaksi uygulanmamış 8 hastanın ise profilaksi durumu bilinmiyordu (Tablo 17). RhD immunglobulin profilaksisi uygulanmadığı anda antikor gelişme riski birinci gebelikte % 1, ikinci gebelikte % 7, üçüncü gebelikte % 17, dördüncü gebelikte % 30 olarak bildirilmektedir (113). Bizim çalışmamızda profilaksi oranının % 32.4 ve anti-D tanımlanan ortalama gebelik sırasının 4.38. gebelik olduğu düşünüldüğünde, artan gebelik sayısı ile beraber profilaksi almayan vakalarda anti-D'ye bağlı alloimmünizasyon sıklığının artmış olduğu söylenebilir.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar ile ülkemizde yapılan çalışmalarda görülen bu farklılık bize birçok Avrupa ülkesi ve Amerika'da anti-D profilaksisinin düzenli uygulanması ve gebelik takiplerinin daha iyi yapılması ile anti-D'ye bağlı alloimmünizasyon oranlarının nasıl azaldığını açıkça göstermektedir.

Tanımlanan antikorlardan 37 tanesi anti-D idi ve bu bütün gebelerin % 6.9'una karşılık gelmekteydi. Bu 37 hastadan 6 tanesine intrauterin fetal transfüzyon yapılmış, 4 tanesinde hidrops fetalis gelişmiş, 3 tanesinde ise fetal ölüm görülmüştü. Bu 37 gebeden doğan bebekler incelendi inde bebeklerin 16 tanesinde sarılık geliştiği ve bunların tamamına fototerapi verildiği, 6 bebeğe ise doğum sonrasında exchange transfüzyon yapıldığı saptandı (Tablo 9). Altunta ve ark. (128) yaptıkları çalışmada anti-D tanımlanan 45 hastadan 2 tanesine intrauterin fetal transfüzyon yapılmış, 2 tanesinde hidrops fetalis gelişmiş, 2 tanesinde ise fetal ölüm görülmüştür. 24 vakanın ise fototerapi ihtiyacı olduğu bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile karşılaştırdığımızda bebeklerdeki klinik sonuçların hemen hemen benzer olduğu görülmektedir. Çalışmamızda hidrops fetalis gelişiminin daha fazla olduğu görülürken bu durum bazı vakaların doğum merkezinde hidrops fetalis saptandıktan sonra tarafımıza sevk edilmesinden kaynaklanabilir. Yine bu sevk edilen vakalardan dolayı

intrauterin fetal transfüzyon yapılan vaka sayısında yüksek oldu u görülmektedir. Anti-D ile etkilenmi bebeklerde ortaya çıkan YHH'nın klinik bulguları hafif hastalıktan, kendini sınırlayan hemolitik hastalık ve ağır ya amı tehdit eden anemi (hidrops fetalis) gelişimine kadar değişkenlik gösterir. Rh uygunsuzluuna bağlı sarılık ilk 24 saatte görülür (70). Rh D negatif gebelerde 1960'lardan bu yana uygulanmakta olan Rh D immunglobulin profilaksisi ile önemli bir şekilde Rh D alloimmünizasyonu önlenmi olmasına rağmen Rh D uygunsuzluu profilaktik uygulamanın yetersizliğinden ve eksikliğinden dolayı ülkemizde alloimmün yenidoğan hemolitik hastalığının halen en yaygın nedenidir. Etkilenmi gebeliklerde intrauterin fetal transfüzyon ve erken doğumun planlanması gibi uygulamalar yenidoğan bebekte hastalığın şiddetini azaltmakta ve böylece yenidoğan döneminde morbidite ve mortalite azalmaktadır.

Antikor tanımlanan 45 hastanın önceki gebelik öyküleri incelendiğinde 37 hastada (% 82.2) ölü doğum, düşük, hidrops fetalis ya da invaziv işlem yapılması gibi olumsuz gebelik öyküsü mevcut iken kalan 8 hastanın (% 17.8) önceki gebelikleri normal idi (Tablo 14). Bu sonuç alloimmünizasyon gelişiminde, önceki gebelikte yapılan invaziv işlem, gelişen hidrops fetalis, terapötik ya da spontan düşüklükler ve ölü doğum gibi kötü obstetrik öykü bulunmasının önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Çalımızda diğer çalılardaki sonuçlara paralel olarak ikinci sıklıkta anti-Kell antikorları bulunmuştur. Çalımızda anti-K oranı (% 8.88) bulunurken bu değer yukarıda belirttiğimiz diğer çalılarda % 5.7 - % 22 arasında değişen oranlarda ve çoğunlukla ikinci en sık ya da birinci sıklıkta saptanmıştır (74,120,123-128). Anti-K antikorları tanımlanan 4 hastadan 3'ünde sadece anti-K bir hastada ise anti-K ve anti-E antikorları birlikte saptandı. Bu dört hastadan doğan bebeklerin 3 tanesinde sarılık gelişti ve bu 3 bebeğe de fototerapi verildi. Bütün gebeler içerisinde anti-K sıklığı (4/550) % 0.72 olarak bulundu (Tablo 9). Anti Kell antikorları fetüs ve yenidoğanda görülen antikora bağlı anemi vakalarının yaklaşık % 10'undan sorumludur (42). İndirek antiglobulin testi pozitif olan 311 gebenin bulunduğu geniş çaplı bir çalımda, anti Kell pozitif olan 20 etkilenmi fetüs ve infanttan 3 tanesine intrauterin fetal transfüzyon (iddetli anemi ve hidrops gelişimi nedeniyle) yapılmı , 1 tanesine erken doğum planlanarak postnatal çok sayıda exchange transfüzyon uygulanmı , 4 tanesine postnatal exchange ve/veya fototerapi uygulanmı . 12 bebekte ise tedavi gerektirecek anemi ya da

hiperbilirubinemi gibi bir problem saptanmamı tır (91). Bu çalı mamızda anti-K oranı (% 8.88) literatüre benzer bulundu. Anti-K tanımlanan 4 vakamızın bebeklerinden 3'ünde hiperbilirubinemi gözlemlendi ve fototerapi ihtiyacı oldu, 1'inde ise klinik olarak hemolitik hastalık bulgusuna rastlanmadı. Literatürde anti-K ile ili kili çok sayıda iddetli YHH vakaları bildirilmi ken bizim çalı mamızda a ır YHH vakası görülmedi. (41,42,90,91). Ayrıca, Anti-K ile ili kili olarak ortaya çıkan Yenido an Hemolitik Hastalı ı Anti-D ile ortaya çıkandan daha a ır seyredir. Bu durumun nedeninin ise Kell antijenlerinin, fetal hücrelerde ve eritroid öncü hücrelerde daha iyi eksprese edilmesinden kaynaklandı ı dü ünülmektedir. Anti-K'nın hemolize yol açmasının yanı sıra eritropoezi de baskıladı ı bilinmektedir (41,42).

Üçüncü sıklıkta anti-Jk^a antikorunu saptandı ve tanımlanan antikorlar arasında sıklı ı literatürdeki oranlara benzer olarak (2/45) % 4.44 bulundu. Yukarıda belirtti imiz di er çalı malarda ise % 1.2 - % 6.25 arasında de i en oranlarda anti-Jk^a varlı ı bildirilmi tir (74,120,123-128). Anti-Jk^a tanımlanan 2 gebemizde ve bu gebelerden do an bebeklerde klinik olarak hemolitik hastalık lehine anlamlı bir bulguya rastlanmadı. Anti-Jk^a ve anti-Jk^b genellikle yenido anda hafif iddette hemolitik hastalı a neden olur. Anti-Jk^a ile ili kili iddetli YHH bildiren yayın yoktur, anti-Jk^b ile ili kili ise birkaç adet vaka bildirilmi tir (38,129). Literatür ile uyumlu olarak anti-Jk^a tanımladı ımız 2 gebeden do an bebekte klinik olarak hemolitik hastalık lehine anlamlı bir bulguya rastlamadık.

Çalı mamızda 1 hastamızda anti-c antikorunu tanımlandı ve tanımlanan antikorlar arasında anti-c sıklı ı (1/45) % 2.22 olarak bulundu. Çalı mamızda buldu umuz bu oran literatürdeki di er çalı malara kıyasla dü ük olarak bulunmu tur. Yapılan di er çalı malarda % 3.1 - % 11.5 arasında de i en oranlar bildirilmi tir (74,120,123-128). Anti-c antikorunu literatürde sıklıkla a ır hemolizle giden iddetli YHH ile ili kilidir ve birçok yayında 4. ya da 5. sıklıkta bildirilmi tir (74,120,123-127). Gündüz ve ark. (125) antikor tanımlanan 32 vakadan 1'inde (% 3.1) anti-c/anti-K birlikteli i saptamı lar ve do an bebekte YHH lehine bir bulgu olmadı ı bildirilmi tir. Hackney ve ark. (34) 1967-2001 yılları arasında Amerikada yaptıkları bir çalı mada anti-c tanımlanan 55 gebeden do an bebeklerin 46 tanesinde (% 84) direkt antiglobulin testi pozitif saptanırken bunlardan yalnızca 12 tanesinde (% 26) exchange transfüzyon gereksinimi olan iddetli YHH görülmü tür. Bizim vakamızda da a ır hemoliz bulguları mevcuttu. Anti-c geli iminin transfüzyon ile kar ıla tırıldı ında ço unlukla önceki gebeliklere

ba lı olarak geli ti i görülmektedir (34,35). Bizim vakamızda ise hastanın transfüzyon öyküsü yoktu bir önceki gebeli inde amniosentez yapılmı tı ve önceki gebeli i fetal kayıp ile sonuçlanmı tı, anti-c antikorunun bir önceki gebeli e ba lı olarak geli mi oldu u dü ünüldü.

Çalı mamızda 1 hastamızda (% 2.22) anti-C/anti-D birlikte tanımlandı. Dı merkezde sezeryan do um ile do an bebe e hidrops fetalis nedeniyle exchange transfüzyon yapılırken solunum ve kardiyak arrest nedeniyle postnatal 2. saatinde kaybedilmi ti. Tek ba ma anti-C antikoru varlı ı orta iddette YHH'ye neden olmaktadır (2). Gündüz ve ark. (125) yaptı ı çalı mada da bir hastada anti-C/anti-D birlikteli i saptanmı ve gebelik hidrops fetalis ile sonuçlanmı . Altunta ve ark. (128) yaptı ı çalı mada ise 3 hastada bu birliktelik saptanmı hastaların 1 tanesinde hidrops fetalis geli irken di er 2 hastada sarılık nedeniyle fototerapi ihtiyacı olmu . Ba ka bir antikor (özellikle anti-C) ile anti-D'nin varlı ının intrauterin transfüzyon ihtiyacını arttırdı ı gözlenmi tir. En sık görülen birliktelikte anti-D/anti-C birlikteli idir. Bu tür gebeliklerin fetal anemi ve hidrops fetalis geli imi açısından daha yakından takip edilmesi gerekti i bildirilmektedir (130).

Çalı mamızda 1 hastamızda (% 2.22) anti-E/anti-K antikorları birlikte tanımlandı. Bebe kte direkt antiglobulin testi 3+ saptandı. Bebe in do um sonrası takibinde sarılık gözlendi ve fototerapi ba landı. Tek ba ma anti-E antikoru varlı ı genellikle orta iddette YHH ile ili kilidir (36,73). ngiltere'de yapılan ve anti-E pozitifli i saptanan gebeliklerin de erlendirildi i çalı mada gebelerin % 77'sinde (48/62) hafif YHH, % 13'ünde (8/62) orta iddette YHH ve % 10'unda (6/62) ise iddetli YHH gözlenmi tir (73). Anti-E pozitif saptanan 283 gebenin incelendi i daha geni bir çalı mada ise 1/32 de erindeki antikor titrelerinin anti-E için kritik de er oldu u ve bu durumda gebenin fetal anemi ve hidrops fetalis geli imi açısından çok yakından takip edilmesi gerekti i sonucuna varılmı tır (36). Hastamızda tanımlanan anti-E/anti-K birlikteli i ile literatürde bildirilmi YHH vakasına rastlanmamı tır fakat bu birliktelikten bahseden yayınlar mevcuttur (130). Hem anti-E hem de anti-K iddetli YHH ile ili kili iken bizim vakamızda sadece hafif YHH bulguları izlenmi tir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı çalımların sonuçlarını birbirleriyle karşılaştırmak zordur. Bu zorluğun nedeni her çalımanın içerdiği popülasyonun heterojenite göstermesi, tarama protokollerinin çalımlar arasında farklılık göstermesi ve kullanılan antikor tanımlama tekniklerinde de farklılık nedeniyle her çalımda klinik olarak önemli antikorların tanımlanmasında farklılıklar olması olarak sıralanabilir. Bu zorlukla beraber bizde yapmış olduğumuz bu çalımda elde ettiğimiz sonuçları, diğer ülkelerde ve kendi ülkemizde yapılan başka çalımların sonuçları ile karşılaştırdık.

Çalımdan elde edilen sonuçlar; bölgemizde ve ülkemizde hemolitik hastalığının nedeni olan eritrosit alloimmünizasyonunun sıklığını belirlemede ve bu antikorların klinik etkilerini ortaya koymada yol gösterici olacaktır. Ayrıca yeniden hemolitik hastalığının önlenmesine yönelik yeni standart yaklaşımların (antenatal tarama, koruma ve tedavi) geliştirilebilmesi için bundan sonra yapılacak çalımlara katkı tutacak ve literatüre katkıda bulunacaktır.

1. Rh (anti-D) immünglobulin profilaksisine rağmen çalımamızda en sık saptanan antikor anti-D idi.
2. Bölgemizin Rh (anti-D) immünglobulin profilaksisi konusunda halen ulaşılmaması gereken etkinlik düzeyinde olmadığını söyleyebiliriz.
3. Ülkemizdeki Rh (anti-D) immünglobulin profilaksi uygulaması, Rh negatif gebelere ilk gebeliklerinde doğumdan hemen sonra Rh (anti-D) immünglobulin uygulanması şeklindedir.
4. Bölgemizde halen birçok gebe rutin gebelik takiplerini yaptıramamaktadır. Çalımamızda anti-D oranlarının yüksek bulunmasında, takipsiz gebeliklerin fazlaca olması ve buna bağlı olarak Rh (anti-D) immünglobulin profilaksi uygulamasının yetersiz olmasının önemli bir rolü olduğunu söyleyebiliriz.

5. Önceki gebeliklerinde D antijeni ile immünize olmuş gebelerin kontrolsüzce tekrar gebe kalmaları da anti-D oranlarının yüksek bulunmasının bir diğer önemli nedenidir.
6. Çalı mamızda ikinci sıklıkta anti-K ve üçüncü sıklıkta anti-Jk^a antikorları saptandı.
7. Anti-D dı ı alloimmünizasyon sıklı ı ülkeler arasında ve farklı çalı malarda de i kenlik göstermekte, ayrıca tanımlanan antikorlar arasında da farklılıklar görülmektedir.
8. Ülkemizin birçok yerinde halen anti-D dı ı ndaki antikorları tanımlama olanakları bulunmamaktadır.
9. Ülkemiz açısından yeniden an hemolitik hastalı ının önlenmesine yönelik olarak yeni yakla ımlar olu turulmasına ihtiyaç vardır.
10. Alloantikör tarama ve tanımlama için standartları belirlemek ve ulusal rehberler olu turabilmek için gebeler üzerinde daha geni çaplı ve prospektif çalı maların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. KJ Moise Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J of Obstet & Gynecol and Repr Bio.* 2000;92:75-81.
2. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, et al. Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1239-1243.
3. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:207-214.
4. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, et al. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997;89:272-275.
5. Van Dijk BA, Hirasing RA, Overbeeke MA. Hemolytic disease of the newborn and irregular blood group antibodies in the Netherlands: prevalence and morbidity. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:1465-1469.
6. Kornstad L. New cases of irregular blood group antibodies other than anti-D in pregnancy. Frequency and clinical significance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983; 62: 431-436.
7. Kubo S, Ariga T, Tsuneta H, et al. Can high-dose immunoglobulin therapy be indicated in neonatal rhesus haemolysis? A successful case of haemolytic disease due to rhesus (c +E) incompatibility. *Eur J Pediatr.* 1991;150:507-508.
8. Daniels G, Bromilow I: Kan Gruplarına Giri (Çeviren: Heper Y, Kuma LT). *Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2. Baskı, 2011:sayfa 1-111.*
9. Dean L. *Blood Groups and Red Cell Antigens.* National Center for Biotechnology Information (US); Bethesda, MD 20892-6510, 2005.

10. Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, et al. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang* 2004;87:304-316.
11. Blood group terminology 1990. The ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. *Vox Sang* 1990;58:152-169.
12. Daniels GL, Anstee DJ, Cartron JP, et al. Blood group terminology 1995. ISBT Working Party on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang* 1995;69:265-279.
13. J. R. Storry, L. Castilho, G. Daniels, et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012) *Vox Sang*. 2014;107:90–96.
14. Smart EA, Storry JR. The OK blood group system: a review. *Immunohematology* 2010;26:124–126.
15. Walker PS, Reid ME. The Gerbich blood group system: a review. *Immunohematology* 2010;26(2):60–65.
16. Schenkel-Brunner H. Human Blood Groups Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. (2nd ed). Austria: Springer-Verlag Wien, New York, 2000; p.37.
17. Garratty G, Glynn SA and McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004;44:703-706.
18. Reid ME, Lomas-Francis C. The Blood Group Antigen Facts Book. (2nd ed). New York, Elsevier Academic Press, 2004;Chapter 2, p.30-31.
19. Daniels G. Human Blood Groups (2nd ed).USA, Blackwell Science, 2002;Chapter 2, p.33-40.
20. Yazer MH, Olsson ML, Palcic MM. The cis-AB blood group phenotype: fundamental lessons in glycobiology. *Transfus Med Rev*. 2006;20:207–217.
21. Springer GF, Horton RE. Blood group isoantibody stimulation in man by feeding

blood group-active bacteria. *J Clin Invest* 1969;48:1280–1291.

22. Somers H, Kuhns WJ. Blood group antibodies in old age. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972;141:1104–1107.

23. Jeon H, Calhoun B, Pothiawala M, et al. Significant ABO hemolytic disease of the newborn in a group B infant with a group A2 mother. *Immunohematology*. 2000;16:105-108.

24. Haque KM and Rahman M. An unusual case of ABO-haemolytic disease of the newborn. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2000;26:61-64.

25. Anstee DJ, Tanner MJ. Biochemical aspects of the blood group Rh (rhesus) antigens. *Baillieres Clin Haematol*. 1993;6:401–422.

26. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood*. 2000 Jan 15;95:375-387.

27. Denome GA, Rios M, Reid ME. *Molecular protocols in transfusion medicine*. San Diego, CA, Academic Press, 2000; 4: 77.

28. Marini AM, Matassi G, Raynal V, Andre B, Cartron JP, Cherif-Zahar B. The human rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast. *Nat Genet* 2000;26:341–344.

29. Westhoff CM, Reid ME. Rh, Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, eds. *Blood banking and transfusion medicine: basic principles and practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2003:31–46.

30. AABB technical manual, 18th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2014. Chapter 13, Gregory A. Denomme, PhD, FCSMLS(D), and Connie M. Westhoff, PhD, SBB, page 321-330.

31. Wagner FF, Gassner C, Müller TH, et al. Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood*. 1999 1;93:385-393.

32. Lurie S, Rotmensch S, Glezerman M. Prenatal management of women who have

partial Rh (D) antigen. *BJOG* 2001;108:895-897.

33. Denomme GA, Wagner FF, Fernandes BJ, et al. Partial D, weak D types, and novel RHD alleles among 33,864 multiethnic patients: implications for anti-D alloimmunization and prevention. *Transfusion*. 2005;45:1554-1560.

34. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, et al. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol*. 2004;103:24-30.

35. Appelman Z, Lurie S, Juster A, et al. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-c. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;33:73-75.

36. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, et al. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2005;105:24-28.

37. Chapman J and Waters AH. Haemolytic disease of the newborn due to Rhesus anti-e antibody. *Vox Sang*. 1981;41:45-47.

38. Westhoff CM, Reid ME. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. *Immunohematology*. 2004;20:37-49.

39. Redman CM, Russo D, Lee S. Kell, kx and the McLeod syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 1999;12:621-635.

40. Bowman JM, Harman FA, Manning CR, Pollock JM. Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox Sang*. 1989;56:187-189.

41. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:547-551.

42. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, et al. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:247-252.

43. Cutbrush M, Mollison PI, Parkin PM. A new human blood group. *Nature*. 1950;165:188.

44. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, et al. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax* the erythrocyte chemokine receptor. *Science*. 1993;261:1182–1184.
45. Goodrick MJ, Hadley AG, Poole G. Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fya and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk. *Transfus Med* 1997;7:301–304.
46. Reid ME. MNS blood group system: a review. *Immunohematology*. 2009;25:95–101.
47. Chandeysson PL, Flye MW, Simpkins SM, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-P1 antibody. *Transfusion*. 1981;21:77–82.
48. Reid ME, Westhoff CM. Other blood group systems and antigens. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, editors. *Blood banking and transfusion medicine: basic principles and practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2003:47–61.
49. Dube VE, Zoes CS. Subclinical hemolytic disease of the newborn associated with IgG anti-lub. *Transfusion*. 1982;22:251–253.
50. Inderbitzen PE, Windle B. An example of HDN probably due to anti-lua. *Transfusion*. 1982;22:542
51. Molthan L. Lewis phenotypes of American Caucasians, American Negroes and their children. *Vox Sang*. 1980;39:327–330.
52. Marcus DM, Cass LE. Glycosphingolipids with Lewis blood group activity: uptake by human erythrocytes. *Science*. 1969;164:553–555
53. Zelinski T. Erythrocyte band 3 antigens and the Diego blood group system. *Transfus Med Rev*. 1998;12:36–45.
54. Byrne KM, Byrne PC. Review other blood group systems Diego, Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Wiener and Indian. *Immunohematology*. 2004;20:50–58.
55. Johnson NC. XG: the forgotten blood group system. *Immunohematology*.

2011;27:68–71.

56. Alves de Lima LM, Berthier ME, Sad WE, et al. Characterization of an anti-Dia antibody causing hemolytic disease in a newborn infant. *Transfusion*. 1982;22:246–247.

57. Monestier M, Rigal D, Meyer F, et al. Hemolytic disease of newborn infants caused by anti-Diego antibodies. *Arch Fr Pediatr*. 1984;41:641–643.

58. Kusnierz-Alejska G, Bochenek S. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Dia and incidence of the Dia antigen in Poland. *Vox Sang*. 1992;62:124–126.

59. Chen CC, Broadberry RE, Chang FC, et al. Hemolytic disease of the newborn caused by maternal anti-Dib: a case report in Taiwan. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1993;52:262–264.

60. Mochizuki K, Ohto H, Hirai S, et al. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di: a case study and review of the literature. *Transfusion*. 2006;46:454–460.

61. Hinckley ME, Huestis DW. Case report. An immediate hemolytic transfusion reaction apparently caused by anti-Dia. *Rev Fr Transfus Immunohematol*. 1979;22:581–585.

62. DeMarco M, Uhl L, Fields L, et al. Hemolytic disease of the newborn due to the Scianna antibody, anti-Sc2. *Transfusion*. 1995;35:58–60.

63. Velliquette RW. Review: the Scianna blood group system. *Immunohematology*. 2005;21:70–76.

64. Brunker PA, Flegel WA. Scianna: the lucky 13th blood group system. *Immunohematology*. 2011;27:41–57.

65. Judd WJ: Guidelines for Prenatal and Perinatal Immunohematology. Bethesda, MD, AABB, 2005, p.11-14.

66. Elghetany MT, Banki K. Erythrocytic disorders. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed.

Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 32, p.557.

67. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, et al. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol.* 2012;87:707-709.

68. Geaghan SM. Diagnostic Laboratory Technologies for the Fetus and Neonate with Isoimmunization. *Seminars in Perinatology.* 2011;35:148-154.

69. M.K.G. Moulds. Antibody identification. *Transfusion and Apheresis Science.* 2009;40:195–197.

70. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev.* 2000;14:44–61.

71. Riley JZ, Ness PM, Taddie SJ, et al. Detection and quantitation of fetal maternal hemorrhage utilizing an enzyme-linked antiglobulin test. *Transfusion.* 1982;22:472-474.

72. Salama A, David M, Wittmann G, et al. Use of the gel agglutination technique for determination of fetomaternal hemorrhage. *Transfusion.* 1998;38:177-180.

73. Moran P, Robson SC, Reid MM. Anti-E in pregnancy. *BJOG.* 2000;107:1436-1438.

74. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion.* 2008;48:941-952.

75. Queenan JT, Smith BD, Haber JM, et al. Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol.* 1969;34:767-771.

76. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, et al. Risk factors for the presence of non rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG.* 2009;116:655-664.

77. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, 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.

78. Revised after Calhoun, L and Petz, L. Erythrocyte antigens and antibodies. In: Williams' Hematology, 6th ed, Beutler, E, Lichtman, MA, Coller, BS, et al, (Eds), McGraw-Hill, New York, 2001, Page: 1846
79. Adapted from data in Weinstein L. Clin Obstet Gynecol 1982;25:327 and Reid ME, Toy PTCY. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed, Nathan DG, Orkin SH (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1998, page: 1768.
80. Hughes LH, Rossi KQ, Krugh DW, et al. Management of pregnancies complicated by anti-Fy(a) alloimmunization. Transfusion. 2007;47:1858-1861.
81. Van den Akker ES, Klumper FJ, Brand A, et al. Kell alloimmunization in pregnancy: associated with fetal thrombocytopenia? Vox Sang. 2008;95:66-69.
82. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of alloimmunization during pregnancy. Obstet Gynecol. 2006;108:457-464.
83. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care, 7th ed, AAP, ACOG, Elk Grove Village, IL, Washington DC 2012.
84. Andersen AS, Praetorius L, Jørgensen HL, et al. Prognostic value of screening for irregular antibodies late in pregnancy in rhesus positive women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81:407-411.
85. Adeniji AA, Fuller I, Dale T, et al. Should we continue screening rhesus D positive women for the development of atypical antibodies in late pregnancy? J Matern Fetal Neonatal Med. 2007;20:59-61.
86. Rothenberg JM, Weirermiller B, Dirig K, et al. Is a third-trimester antibody screen in Rh+ women necessary? Am J Manag Care. 1999;5:1145-1150.
87. Heddle NM, Klama L, Frassetto R, et al. A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. Transfusion. 1993;33:217-220.

88. van Wamelen DJ, Klumper FJ, de Haas M, et al. Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1093-1098.
89. Spinnato JA. Hemolytic disease of the fetus: a plea for restraint. *Obstet Gynecol*. 1992;80:873-877.
90. McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol*. 1999;93:667-673.
91. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, et al. Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 1992;79:239-244.
92. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, et al. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:341-345.
93. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med*. 2005;24:697-702.
94. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:156-164.
95. 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;198:161.e1-4.
96. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996; 88:137.
97. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, et al. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:731-737.
98. Schofield D, Cotran RS. Diseases of Infancy and Childhood. In: Cotran RS Kumar V, Collins T (eds.). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th edition W B Saunders Company, Chapter 11, 1999: 470-479.

99. Nicolini U, Nicolaidis P, Tannirandorn Y, Fisk NM, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal liver dysfunction in Rh alloimmunization. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:287-293.
100. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed 1998;78:220-221.
101. Lakatos L, Csáthy L, Nemes E. "Bloodless" treatment of a Jehovah's Witness infant with ABO hemolytic disease. *J Perinatol.* 1999;19:530-532.
102. Arndt PA, Garratty G, Daniels G, et al. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Ge: possible association with destruction of erythroid progenitors. *Transfus Med.* 2005;15:125-132.
103. Dhodapkar KM, Blei F. Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:69-70.
104. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol.* 2000;27:681-696.
105. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed. 2003;88:6-10.
106. Rübo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr.* 1992;121:93-97.
107. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.
108. Blanchette, V, Dror, Y, Chan, A. Hematology. In: *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, McDonald, MG, Mullett, MD, Seshia, MM (Eds), Lippincott, Williams & Williams, Philadelphia 2005. p.1169.
109. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion.* 2006;46:1652-1656.

110. Kumpel BM. On the mechanism of tolerance to the Rh D antigen mediated by passive anti-D (Rh D prophylaxis). *Immunol Lett.* 2002; 82:67-73.
111. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J.* 1978;118:623-627.
112. Robson SC, Lee D, Urbaniak S. Anti-D immunoglobulin in RhD prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:129-134.
113. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green top guidelines. Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. RCOG, London, Mart 2011.
114. Karanth JL, Jaafar SH, et al. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009617.
115. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion.* 1990;30:344-357.
116. Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, et al. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2007;110:256-260.
117. 2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative (TA156). London:NICE; 2008
118. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:289-294.
119. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev.* 1988;2:129-150.
120. Wu KH, Chu SL, Chang JG, et al. Haemolytic disease of the newborn due to maternal irregular antibodies in the Chinese population in Taiwan. *Transfus Med.* 2003;13:311-314.
121. Thakral B, Agrawal SK, Dhawan HK, et al. First report from India of haemolytic disease of newborn by anti-c and anti-E in Rh (D) positive mothers. *Hematology.*

2007;12:377-380.

122. Lurie S, Eliezer E, Piper I, et al. Is antibody screening in Rh(D)-positive pregnant women necessary? *J Matern Fetal Neo-Natal Med.* 2003;14:404–406.

123. Lee CK, Ma ESK, Tang M, et al. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in chinese women during pregnancy – a review of cases from 1997 to 2001. *Transfus Med.* 2003;13:227–231.

124. Lenkiewicz B, Zupanska B. Significance of alloantibodies other than anti-D hemolytic disease of the fetus and newborn (HDF/N). *Ginekol Pol.* 2003;74:48-54.

125. Gunduz E, Meltem Akay O, Teke HU, et al. Incidence of red-cell alloimmunization due to non-anti-D antibodies during pregnancy: an experience from Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2010;43:261-263.

126. Chandrasekar A, Morris KG, Tubman TRJ, et al. The clinical outcome of non RHD antibody affected pregnancies in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 2001;70:89–94.

127. Filbey D, Hanson U, Wesstrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in Central Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:687–692.

128. N. Altuntas, Yenicesu I, Himmeto lu O, et al. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey. *Transfusion and Apheresis Science.* 2013;48:377–380.

129. Thakral B, Malhotra S, Saluja K, et al. Hemolytic disease of newborn due to anti-Jkb in a woman with high risk pregnancy. *Transfusion and Apheresis Science.* 2010;43:41–43

130. Spong CY, Porter AE, Queenan JT. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:481-484.