



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ**

KAN BANKASI DONÖRLERİNDE İZOHEMAGLUTİNİN TİTRELERİ: İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DENEYİMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Didem SOYDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

**İSTANBUL
2015**

Toprak, sevdiklerimizi aldığı için mi böyle güzel kokar?

TURGUT UYAR

Ey Sen! Beni savrulan bir toz eyledin;

Döne döne onu bulayım diye...

Yüreğimi dağlayan bir kor eyledin;

Kavrulup küllerimden yeniden doğayım diye...

Babam'a...

*İnsan insan derler idi
İnsan nedir şimdi bildim
Can can deyü söylerlerdi
Ben can nedir şimdi bildim*

*Muhyiddin eder hak kadir
Görünür her şeyde hazir
Ayan nedir pinhan nedir
Nişan nedir şimdi bildim.*

**MUHYİDDİN
ABDAL**

Çocukluğumda beni ilk defa kitap ile tanıştıran ve öğrenme hevesini aşıl原因; yıllar geçtikçe daha çok özlemle andığım **Hüseyin Atıl**'a,

Tıp fakültesi eğitimim süresince uzak olduğum ailemin sıcaklığını hep hissettiren, bundan sonraki yaşamım boyunca beni cennetten sürekli izleyeceğinden emin olduğum **Sacide Atıl**'a,

Bilime ve bilim insanına verdiği değeri her fırsatta dile getirmiş olan ve azimle çalışmanın her zaman başarı getirdiğine kendi yaşantısındaki tescillenmiş başarıları ile beni ikna eden, bundan sonra yan yana görünemesek de adımları her zaman adımlarımda ve nefesi her zaman nefesimde olacak olan Sevgili Babam **Nizamettin Soydemir**'e,

Bugüne kadar manevi desteğini hiç esirgemeyen ve hayatımda açılan bu yeni sayfayı doldurma gücünü hissetmemi sağlayan annem **Vildan Soydemir** ve kardeşim **Gizem Soydemir**'e,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

İYİ ki VARDINIZ...

İYİ ki VARSINIZ...

Dr.Didem SOYDEMİR

Eylül,2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince doğru yoldan ilerlememe olanak tanıyan, engin bilgi ve tecrübelerini her ortamda koşulsuz olarak paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol* ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Rüveyde Bundak* olmak üzere ahlaklı meslek anlayışını özümsememe katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyelerine,

Bilimsel bir çalışma içinde bulunmamı sağlayan, tezimin planlanması ve yürütülmesinde ilgiyle yol gösteren, pozitif enerjisi ve sonsuz sabrı için minnettar olduğum *Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş'a*,

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesi sırasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'nin kapılarını sonuna kadar açan, tez çalışmamın şekillenmesinde bana ışık tutan ve desteğini esirgemeyen *Sayın Prof. Dr. Gülyüz Öztürk'e*,

Tez çalışmamın tamamlanmasında emeği büyük olan ve mesleki yaşamımda yollarımızın kesişmesinden büyük keyif aldığım *Sayın Doç.Dr.Arzu Akçay'a*,

Yapıcı önerileri ile tez çalışmamı 'kısa süre içinde' gerçekleştirebilmemde büyük katkı sağlayan, çalıştığım süre boyunca keyifli bilimsel sohbetleri ile zorlukları unutturan uzman biyolog *Sayın Melek Yanaşık'a*,

Tezim için kullanılan materyallerin çalışılması sırasında laboratuvar koşullarında bana yardımlarını esirgemeyen *Sayın Mukadder Huslu'ya*,

İnsani değerlerini hala ön planda tutarak ekip ruhu ile zorlukların üstesinden gelmenin ne demek olduğunu bana tekrar anımsatan başta aferez ünitesi çalışanları olmak üzere tüm kan merkezi çalışanlarına,

Mesleki kariyerimizde büyük değeri olan İstanbul Tıp Fakültesi çocuk kliniğinin zorlu çalışma şartlarına tanıklık edip beraberce göğüs gerdiğimiz tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve sağlık çalışanlarına,

İçtenlikle teşekkür ederim...

Dr. Didem SOYDEMİR

İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ	xi
GRAFİK DİZİNİ	xii
KISALTMALAR	xiii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Kan Grubu Antijenlerinin Yapısı	9
2.2. Eritrosit Membran Yapısı	10
2.3. ABO Kan Grubu Sistemi	17
2.3.1. Tarihçe.....	17
2.3.2. Terminoloji ve Sınıflama.....	19
2.4. ABO Kan grubu Antijenleri	22
2.4.1. A, B, H Antijenlerinin Kalıtımı ve Oluşumu	22
2.4.2. A, B ve H Antijenlerinin Oligosakkarit Öncül Yapısı	24
2.4.3. ABO Grubu Sisteminde Glukoziltransferazlar	26
2.4.4. ABO(H) Biyosentezi.....	26
2.4.5. H Antijeninin Oluşumu	29
2.4.6. A ve B Antijenlerinin Oluşumu	30
2.4.7. ABO Antijenlerinin Gelişimi.....	32
2.4.8. ABO Alt Grupları	32
2.4.9. ABO Kan Grubu Sıklığı.....	33

2.5. İzohemaglutininler.....	34
2.5.1. İmmünglobulinlerin Yapısı	34
2.5.2. ABO Kan Grubu Antikorları (İzohemaglutininler)	36
2.5.3. Lektinler	40
2.6. İzohemaglutininlerin Transfüzyon ve Transplantasyon Tıbbındaki Yeri....	41
2.6.1. Transfüzyon Tıbbının Tarihçesi	41
2.6.2. Ülkemizde Transfüzyon Tıbbının Gelişimi.....	43
2.6.3. Transfüzyon Reaksiyonları ve İzohemaglutininler.....	44
2.6.4. Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonları.....	50
2.6.4.1. Çocuklarda HKHT Endikasyonları	51
2.6.4.2. HKHT’da HLA Uyumu	51
2.6.4.3. HKHT’da Kök Hücre Kaynakları	52
2.6.4.4. Hazırlayıcı Rejimler:	53
2.6.4.5. HKHT Komplikasyonları.....	54
2.6.4.6. Akut ve Kronik Graft versus Host Hastalığı.....	55
2.6.5. ABO Kan Grubu Uyumsuz Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonu ve İzohemaglutininlerin Rolü.....	56
2.6.5.1. ABO Uyumsuz HKHT	56
2.6.5.2. ABO Uyumsuz HKHT Komplikasyonları ve İzohemaglutininler.....	58
2.6.6. ABO Uyumsuz Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonları Sonrası Transfüzyon Desteği	62
2.7. Kolon Aglutinasyon Yöntemi.....	63
3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEMLER	66
3.1. Donörler ve Gereçler	66
3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Onam Formu Alınması.....	66
3.1.2. Çalışma Verilerinin Kaydedilmesi.....	67
3.1.3. İzohemaglutinin Titre Çalışmasında Kullanılan ‘Kit-Kimyasallar’	68
3.1.4. İzohemaglutinin Titre Çalışmasında Kullanılan ‘Cihazlar’	68
3.2. Yöntemler	68
3.2.1. Major Kan Grubu Tayini.....	69
3.2.1.1. Forward Graplama.....	69
3.2.1.2. Reverse Graplama	71
3.2.1.3. Testlerin Yorumlanması	71
3.2.2. İzohemaglutinin Titre Çalışması.....	72
3.2.2.1. Ig M titresi.....	72

3.2.2.2. Ig G titresi	73
3.2.2.3. Testlerin Yorumlanması	74
3.2.3. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	75
3.2.4. Etik Kurul Onayı.....	75
4. BULGULAR.....	76
4.1. Donörlerin Demografik Bilgileri	76
5. TARTIŞMA.....	96
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	107
7. KAYNAKLAR	110
8. ÖZGEÇMİŞ	126
EK 1-	132
EK 2-.....	133
EK 3-	134
EK 4-	135

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1: ABO kan grubu antijenleri ve antikorları	13
Tablo 2.2: ISBT tarafından son yayınlanan kan grubu sistemi terminolojisi	21
Tablo 2.3: ABO kan grubu sistemi antijenleri, fenotipleri ve genotiplerinin oluşumu ..	24
Tablo 2.4: Oligosakkarid öncül yapı tipleri ve dokulardaki dağılımı	25
Tablo 2.5: ABO kan grubu sistemi ile ilişkili enzim ve immunodominant şekerler	30
Tablo 2.6: İzohemaglutininlerin tipleri ve özellikleri	39
Tablo 2.7: Transfüzyon reaksiyonları	47
Tablo 2.8: 2008-2012 yılları arasında ‘Transfüzyon İlişkili Ölüm’ nedenleri	48
Tablo 2.9: Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyon Komplikasyonları	54
Tablo 2.10: Major ABO uyumsuz Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonlarında uygulanan teknikler	61
Tablo 2.11: Çift Yönlü ABO uyumsuz Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonlarında uygulanan teknikler	61
Tablo 2.12: ABO uyumsuz HKHT uygulanan hastalarda ‘Transfüzyon Uygulamaları’	63
Tablo 3.1: ABO kan gruplama çalışma çizelgesi	70
Tablo 3.2: ABO kan gruplaması reaksiyonlarının değerlendirilmesi	71
Tablo 3.3: IgM titresi için izohemaglutinin çalışma çizelgesi	73
Tablo 3.4: Ig G titresi için izohemaglutinin çalışma çizelgesi	74
Tablo 4.1: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi’ne başvuran gönüllü kan bağışçılarındaki major kan gruplarının dağılımı	76
Tablo 4.2: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi’ne başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonunun yaş ve cinsiyet dağılımları	77
Tablo 4.3: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi’ne başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonundan rastgele seçilen bireylerin kan gruplarının ABO/Rh D fenotiplerine ilişkin dağılımları	78

Tablo 4.4: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçısı popülasyonundan rastgele seçilen bireylerin kan gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları.....	79
Tablo 4.5: 335 B kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerde dekad ve cinsiyet gözetmeksizin yapılan Anti- A Ig M ve Anti-A Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar	80
Tablo 4.6: 335 A kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerde dekad ve cinsiyet gözetmeksizin yapılan Anti- B Ig M ve Anti-B Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar	81
Tablo 4.7: 335 B kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A IgM titrelerinin dağılımı	82
Tablo 4.8: 335 B kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig G titrelerinin dağılımı	83
Tablo 4.9: 335 A kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig M titrelerinin dağılımı	84
Tablo 4.10: 335 A kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig G titrelerinin dağılımı	85
Tablo 4.11: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig M titrelerinin dağılımı	86
Tablo 4.12: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig G titrelerinin dağılımı	87
Tablo 4.13: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig M titrelerinin dağılımı	88
Tablo 4.14: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig G titrelerinin dağılımı	89
Tablo 4.15: 335 A kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	90
Tablo 4.16: 335 A kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	90
Tablo 4.17: 335 B kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	91
Tablo 4.18: 335 B kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	91

Tablo 4.19: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	92
Tablo 4.20: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	93
Tablo 4.21: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	94
Tablo 4.22: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri.....	95

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1: Normal eritrosit hücre membranının yapısı.....	12
Şekil 2.2: ABO kan grubu aglütinojen ve aglütininleri	14
Şekil 2.3: Kan grubu aktivitesi gösteren farklı tipteki protein ve glikoproteinlerin eritrosit membranındaki yerleşimi.	15
Şekil 2.4: Kan grubu sistemi antijenleri ve fonksiyonları.....	16
Şekil 2.5: ABO kan grubu kalıtımı.	23
Şekil 2.6: Vücut sekresyonlarında bulunan tip 1 oligosakkarid zincir yapısı ve eritrosit membranında bulunan Tip 2 oligosakkarid zincir yapısı	27
Şekil 2.7: A, B ve H(O) antijenlerini oluşturan aktif oligosakkaridlerin biyokimyasal yapısı.....	28
Şekil 2.8: ABO kan grubu sistemine ait kan grubu antijenlerinin taşıdığı H antijeni miktarları	31
Şekil 2.9: A ₁ (sol) ve A ₂ (sağ) fenotipinde gözlenen oligosakkarid zincirlerin yapısı.....	33
Şekil 2.10: İmmünglobulin G'nin şematik yapısı.....	35
Şekil 2.11: ABO Kan Grubu Uyumsuz Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonları.	58
Şekil 2.12: Zeta potansiyel.....	64

GRAFİK DİZİNİ

Sayfa No

- Grafik 4-1:** 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçılarındaki major kan gruplarının dağılımı76
- Grafik 4-2:** 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılım oranları şematize edilmiştir.....92
- Grafik 4-3:** 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılım oranları şematize edilmiştir.....93
- Grafik 4-4:** 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılım oranları şematize edilmiştir.....95

KISALTMALAR

(Alfabetik sıraya göre)

AABB	: Amerikan Kan Bankalar Birliği
A-HKHT	: Allojenik hematopietik kök hücre transplantasyonu
Asn	: Asparajin
ATP	: Adenozin trifosfat
BKM	: Bölge Kan Merkezi
cAMP	: Siklik adenozin mono fosfat
CAZy	: Aktif karbonhidrat enzim veri tabanı (Carbonhydrate Active Enzyme)
CDC	: Hastalık Kontrol ve nleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
CPD	: Sitrat fosfat dekstrozu
DYHR	: Düşük yoğunluklu hazırlama rejimi
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ELISA	: Enzim immünotest (<i>Enzyme-linked immunosorbent assay test</i>)
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (<i>US Food and Drug Administration</i>)
FNHTR	: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları
FUT	: Fukozil transferaz (H transferaz)
Gal	: Galaktozu
GalNAc	: N-asetil galaktozamin
G-CSF	: Granlosit koloni stimulan faktör
GDP	: Guanozin difosfat
GlcNAc	: N-asetil glukozamin
GPA	: Glikoforin A
GPB	: Glikoforin B
GPC	: Glikoforin C
GPD	: Glikoforin D

GPI	: Glukozilfosfatidilinozitol
GT	: Glukoziltransferaz
GTA	: Glukoziltransferaz A (3- α -N-asetilgalaktozaminiltransferaz)
GTB	: Glukoziltransferaz B (3- α -galaktoziltransferaz)
GTP	: Guanozin trifosfat
GVHH(GVHD)	: Graft versus host Hastalığı (<i>Graft versus Host Disease</i>)
HBsAg	: Hepatit B virüsü yüzey antijeni (<i>HBV surface antigen</i>)
HCV	: Hepatit C virüsü
HGNC	: İnsan Genom Sınıflama Komitesi (<i>Human Genome Nomenclature Committee</i>)
HIV	: İnsan immun yetmezlik virüsü (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HKHT	: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
HLA	: İnsan lökosit antijeni (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HTLV	: İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü
HTR	: Hemolitik transfüzyon reaksiyonları
HUGO	: İnsan Genom Organizasyonu (<i>Human Genome Organisation</i>)
ICAM-4	: İntersellüler adezyon molekülü - 4
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
ISBT	: Uluslar arası Kan Transfüzyon Topluluğu (<i>International Society of Blood Transfusion</i>)
KBM	: Kan Bağışı Merkezleri
kDa	: Kilo dalton
KMTD	: Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği
Leu	: Lösin
Met	: Metionin
MMF	: Mikofenolat mofetil
mmHg	: Milimetre civa (Kan basıncı birimi)
MTX	: Metotreksat
mV	: Milivolt
NISHOT	: Non-infeksiyöz ciddi transfüzyon riski (<i>Non-Infectious Serious Hazards Of Transfusion</i>)
nm	: Nanometre
PBSCT	: Periferik kan kök hücre nakli

(Peripheral Blood Stem Cell Transplantation)

PRCA	: Saf eritroid hücre aplazisi (<i>Pure red cell aplasia</i>)
PTP	: Posttransfüzyonel Purpura
RBC	: Kırmızı kan hücresi, eritrosit (<i>Red blood cell</i>)
RES	: Retiküloendotelyal sistem
RIA	: Radyoimmün test (<i>Radioimmunoassay test</i>)
rpm	: Relatif santrifüj kuvvetine göre dakikadaki rotasyon sayısı (<i>rotation per minute</i>)
Ser	: Serin
SHOT	: Ciddi transfüzyon riski (<i>Serious Hazards Of Transfusion</i>)
SSS	: Santral sinir sistemi
TA-GVHD	: Transfüzyon Aracılı Graft Versus Host Hastalığı (<i>Transfusion associated Graft versus Host Disease</i>)
Thr	: Treonin
TM	: Transfüzyon Merkezleri
TRALI	: Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (<i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>)
TRM	: Transfüzyon İlişkili İmmunmodülasyon
UDP- Gal	: Üridin difosfat- Galaktoz
UDP-GalNAc	: Üridin difosfat N-asetil galaktozamin
UKK	: Umbilikal kord kanı
VDRL/RPR	: Plazma reagin antikoruna (<i>Venereal Disease Research Laboratory/Rapid Plasma Reagin</i>)
VWF	: von Willebrand faktör
YDHH	: Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı

ÖZET

Kan Bankası Donörlerinde İzohemaglutinin Titreleri: İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi

Amaç: Bu çalışmada A, B ve O kan grubuna sahip bireylerin izohemaglutinin titre değerleri ve bu titre değerlerinin yaş, dekad ve cinsiyete göre dağılımı ile Türk toplumu için izohemaglutinin kritik değer tespitinin olasılığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran ve standart donör olma koşullarını sağlayan 3.708 gönüllü kan bağışçısından 'forward ve reverse kan grubu tayini' ile A, B ve O kan grubuna sahip rastgele seçilen 1005 birey (957 Erkek ve 48 Kadın) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip bireylerin kolon aglütinasyon yöntemi kullanılarak sırası ile A kan grubu için Anti-B Ig M ve Ig G; B kan grubu için Ant-A Ig M ve Ig G; O kan grubu için ise hem Anti-A Ig M ile Ig G hem de Anti-B Ig M ve Ig G izohemaglutinin titreleri tespit edildi ve bu titrelerin cinsiyetlere göre dağılımı incelendi. İstatistiksel analizler NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007 (*Kaysville, Utah, USA*) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ve kan bağışında bulunan donör popülasyonunda en sık görülen kan grubunun A (% 40) , en az görülen kan grubunun AB kan grubu (% 10) olduğu; Rh fenotip açısından % 85'inin Rh D antijeninin pozitif, %15'inin Rh D antijeninin negatif olduğu ve kan grubu sıklığının Avrupa popülasyonu ile benzerlik gösterdiği belirlendi. Çalışmamıza eşit sayıda alınan A, B ve O kan grubuna sahip bireylerin en sık kan bağışçısı olduğu yaş aralığı 26-35 yaş aralığı idi. B kan grubuna sahip kadınlarda Anti-A Ig M için 1:128 titre değeri erkeklere göre daha anlamlı idi. Yine O kan grubuna sahip kadınlarda Anti-B Ig M için 1:128 ve 1:256 titre değerleri, Anti-B Ig G için 1:1024 titre değeri ve Anti-A Ig M için 1:256 titre değeri erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Sonuçlar: Çalışmamıza alınan bireylerin A, B ve O kan grubu sıklıkları dünya verileri ile karşılaştırıldığında; batı ülkelerindeki beyaz ırklara benzer nitelikte saptanmıştır. Çalışmamıza alınan kan bankası donörlerinden kadın bireylerde erkek bireylere göre daha yüksek izohemaglutinin titreleri tespit edilmiştir. Tekrarlayan kan grubu uyumsuzluğu bulunan gebelikler, gebelik dönemi boyunca fetal değerlendirme ve risk analizleri için yapılan invazif tanısal ve terapötik yaklaşımlar ile doğum sırasında ve gebelik sonrasında fetomaternal hemorajiye yol açacak perinatal komplikasyonlar ve otoimmün hastalıklar; kadın bireylerdeki izohemaglutinin titrelerinin artmasına yol açmaktadır. Cinsiyet farklılığı gözetmeksizin kan bankası donörlerinin beslenme alışkanlıkları, aşılama durumu ve bireylere uygulanan tekrarlayan kan transfüzyonlarının bu bireylerdeki izohemaglutinin titrelerini değiştirdiği düşünülmüştür. Her topluma özgü izohemaglutinin titrelerinin araştırılmasının, hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastaların transfüzyon politikalarının geliştirilmesinde anahtar rol oynadığı ön görülmektedir. Türk toplumuna özgü izohemaglutinin kritik titre (cut off) değerinin tespit edilebileceğini ön görmekte ve ileride bu konuda yapılacak araştırmaların artması ile bu konu hakkındaki bilgilerimizin daha da artacağını ümit etmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İzohemaglutinin titre, Anti-A, Anti-B, ABO uyumsuz transfüzyon, ABO uyumsuz nakil

SUMMARY

The Isohemagglutinin Titers of Blood Bank Donors: The Experience of Istanbul Faculty of Medicine

Objective: In this study, we investigated the isohemagglutinin titer values of the individuals with A, B and O blood groups; the distribution of the isohemagglutinin titers according to the decades and gender. Also we examined the possibility of determining the isohemagglutinin cut off value in Turkish society.

Material and Methods: One thousand five voluntary blood donors (48 female, 957 male), randomly chosen from the donors, providing the criteria to be a standard blood donor between 1-31 March 2014 in Blood Center Department, Istanbul Faculty of Medicine were studied. Forward ve reverse blood group determination were performed to these donors and also we identified the Anti-B Ig M and Ig G isohemagglutinin titer values for blood group A; Anti-A Ig M and Ig G titer values for blood group B; eventually both Anti-A Ig M /Ig G and Anti-B Ig M/ Ig G izohemagglutinin titer values for blood group O by using column agglutination methods. Statistical analysis was performed with NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007 (*Kaysville, Utah, USA*).

Results: In the study of donor population group; blood group A (%40) was the most common and blood group AB was the rarest blood group. According to the Rh D phenotypes; 85 % of the population was Rh D positive and 15 % of the population was Rh D negative. The frequency of our blood group was determined similar with other European countries. The most common age range of one thousand five voluntary blood donors, including the same rate individuals with blood group A, B and O, was the age range between 26 and 35 years. While the titer value of Anti-A Ig M isohemagglutinin was 1:128 for female individuals with blood group B; the titer values of both Anti-B Ig M (1:128 and 1:256) , Anti-B Ig G (1:1024) and Anti-A Ig M (1:256) isohemagglutinins were statistically significance in female individuals rather than male ones.

Discussion: When considered individuals in our trial with the other European countries and USA; the distribution of blood groups A,B and O in our study was similar with these countries with white racial dominance. Female individuals of blood bank donors participated in our study have higher isohemagglutinin titer values rather than male individuals. Recurrent blood group incompatibility in pregnancy, invasive diagnostic and therapeutical approaches for risk analysis in fetal examination during pregnancy, perinatal complications causing fetomaternal hemorrhage after pregnancy or during birth and autoimmun diseases cause the enchancement of isohemagglutinin titer values in female individuals. Regarding the gender differences; nutrition, vaccination and recurrent blood transfusion history of blood bank donors also effect and change the isohemagglutinin titers of individuals. Population spesific isohemagglutinin titer values play a key role in blood donation policy of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Consequently; we predict that Turkish community-spesific isohemagglutinin cut off titer values can be identified and we will hope our knowledge on this issue in the future with the increase of research is going to increase further.

Key words: Isohemagglutinin titers, Anti-A, Anti-B, ABO incompatible transfusion, transplantation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan grubu antijenleri; eritrositlerin membranında yerleşmiş bulunan ve bireylerde antikor oluşturma potansiyeline sahip glikoprotein veya glikosfingolipid yapıda karbonhidrat konjugatları olup kromozomlar tarafından kodlanan gen ve gen gruplarının ürüne dönüşmüş halleridir. Son yıllarda giderek hız kazanan moleküler genetik çalışmalara ve tıbbi teknolojik ilerlemelere paralel olarak günümüzde tanımlanmış 33 kan grubu sistemi ve 300'den fazla kan grubu antijeni vardır (1).

Eritrositlerin antijenik bölgelerine karşı oluşan immunglobulin yapıdaki antikorlar '**izohemaglutininler**' olarak tanımlanmış olup bu antikorların antijenik bölgelere yapışması ve oluşan antijen antikor bağlantıları sayesinde eritrosit kümelerinin görünür hale gelmesine ise '**hemaglutinasyon**' adı verilir. İzohemaglutininlerin tespitinde uygulanan çeşitli immunhematolojik testlerde eritrositlerde gelişen bu hemaglutinasyondan yararlanılarak antijen antikor reaksiyonu görünür hale getirilmiştir.

Kan grupları içinde en büyük öneme sahip ABO kan grubu sistemine göre; eritrosit yüzeyinde 'A' aglütinojenine sahip bireyler '**A kan grubu**', 'B' aglütinojenine sahip bireyler '**B kan grubu**', hem 'A' hem 'B' aglütinojenine sahip bireyler ise '**AB kan grubu**' olarak tanımlanırlar. Ayrıca; hemoaglutinasyon prensibine göre; her birey, eritrosit yüzeyinde bulundurmadığı antijenik yapının antikorunu serumunda taşır. Dolayısıyla; eritrosit yüzeylerinde A aglütinojenini içeren bireylerin serumlarında Anti-B izohemaglutinini, B aglütinojenini içeren bireylerin serumlarında ise Anti-A izohemaglutinini bulunmaktadır. O kan grubuna sahip bireylerin eritrositlerinde ise A ve B aglütinojeni yoktur; bu yüzden bu bireylerin serumlarında Anti-A ve Anti B izohemaglutinini birlikte bulunur (1).

Bireylerde bulunan izohemaglutininler; doğal ve edinsel immün antikorlar olmak üzere iki gruba ayrılır. İntrauterin 5-6. gestasyon haftalarında eritrositlerin yüzey antijenlerine karşı gelişen ve genetik olarak kalıtılan doğal antikorların çoğu Ig M tipi antikorlardır. Bireyin; beslenme ve yaşadığı ortam gibi çevresel faktörler, aşılama, gebelik, uygunsuz ve/veya sık tekrarlayan transfüzyon uygulamaları ile bireyin geçirdiği hastalıklara

bağlı sonradan kazandıkları ve ABO kan grubu antijenleri ile benzerlik gösteren çeşitli antijenik yapılara karşı geliştirdiği edinsel immün antikorlar ise Ig G yapısındadır (2-5).

Tarihteki büyük göçlerin, ırksal ve etnik farklılıkların, coğrafi bölgelere özgü ekosistem değişiklikleri ile bilim ve teknolojinin ilerlemesine paralel sanayileşme, ticaret ve ülkeler arası ulaşım olanaklarının kolaylaşmasının; ABO kan grubu sıklığı ve dağılımının tüm dünya ülkelerinde heterojen bir yayılım göstermesine yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca; ülkemizde olduğu kadar bulunduğumuz ilde de kan grubu sıklığının bilinmesi kritik önem teşkil etmektedir. 2010 yılında Türk Kızılayı'na başvuran donör grubunda (2.207.583 kişi) yapılan bir çalışmada; ülkemizdeki en sık görülen kan grubunun % 42,30 ile A kan grubu olduğu; belirlenmiş olup 2014 yılına kadar aynı merkezce yürütülen yıllık istatistiksel analizlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (2).

ABO kan grubu antijenlerine karşı gelişen izohemaglutininler transfüzyon ve transplantasyon tıbbında büyük önem teşkil eder. Malign ve nonmalign pek çok hastalıkla ilgili gerekli bilgi birikiminin yerleşmesi, bilim ve teknoloji alanındaki gelişmelerin terapötik yaklaşımları şekillendirmesi ile kan grubu uyumsuz solid organ ve hematopoietik kök hücre transplantasyon uygulamalarının sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca transplantasyon bekleyen hasta sayısına göre donör sayısının yetersiz kalması ve çoğu hastaya uygun donör bulmaktaki zorlukların itici gücü sayesinde; HKHT için farklı kök hücre kaynaklarını kullanılması ve solid organ transplantasyonu için çapraz vericilik kavramının gelişmesi gündeme gelmiştir (6,7).

ABO uyumsuz solid organ transplantasyonlarda alıcıda mevcut olan doğal antikor niteliğindeki izohemaglutininlerin donör organ vasküler endotelinde mevcut olan kan grubu antijenleri ile reaksiyonu sonucu kompleman ve tromboz kaskadının aktivasyonuna yol açarak hiperakut greft reddinde major rol oynadığı bilinmektedir (8-9). ABO uyumsuz böbrek ve karaciğer nakilleri kalp nakillerine göre daha yüksek oranda uygulanmaktadır; ancak yenidoğan ve süt çocuklarının antikor üretiminin az olması ve immün sistemlerinin gelişimini tamamlamamış olması bilgisine dayanılarak son yıllarda erken dönemde gerçekleştirilen ABO uyumsuz kalp transplantasyonlarının sayısı tüm dünya ülkelerinde artmıştır (10,11,12,21).

Günümüzde allojenik kök hücre transplantasyonlarının % 30-40'ı ABO uyumsuz transplantasyon olup bunların % 20-25'i majör uyumsuz, % 20-25'i minör uyumsuz ve geriye kalanı çift yönlü uyumsuz transfüzyon olarak yapılmaktadır (13,14). Major uyumsuz kök hücre transplantasyonlarında alıcıda mevcut olan izohemaglutininler, minör uyumsuz kök hücre transplantasyonlarında ise donör ürünü içinde mevcut olan pasif izohemaglutininler; erken veya geç immunhemolitik transfüzyon reaksiyonları, eritrosit geç engraftmanı veya saf eritroid aplazisi (*pure red cell aplasia* /PRCA) gibi transplant ilişkili mortaliteyi arttıracak komplikasyonlara yol açabilmektedir (15).

ABO uyumsuz solid organ ve hematopoietik kök hücre transplantasyonlarında; izohemaglutininlerin eliminasyonu amacıyla, çeşitli immunsupresif tedaviler, splenektomi ve aferez teknikleri uygulanmakta olup plazmaferez tedavisi etkinliği kanıtlanmış tedavilerin başında gelmektedir.

Yenidoğanın hemolitik hastalığı, kalıtsal hemoglobinopatiler gibi kronik hemolitik anemiler ve aplastik anemiler ile konjenital nötropeni, trombosit fonksiyon bozuklukları, faktör eksiklikleri ve immun yetmezlikler gibi pek çok nonmalign hastalıkları veya lösemi, lenfoma gibi malign hematolojik hastalıkları bulunan; ameliyat ve endoskopik girişimler gibi invazif tedavi yöntemleri uygulanan ve yoğun bakım tedavisi gören hastalar en çok kan ve kan bileşenleri transfüzyon ihtiyacı olan bireylerdir (16,20,21). Kan transfüzyonu bir çeşit doku transplantasyonu olup transfüzyon esnasında ve sonrasında istenmeyen reaksiyonlar geliştirerek fatal komplikasyonlara yol açabilmesi nedeni ile tüm kan bankaları ve hastanelerde kan transfüzyon uygulamaları; belli aralıklarla revize edilen 'Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi' ile uluslar arası kabul görmüş çeşitli kılavuzlara uygun algoritmik yaklaşımlarla hassasiyet içerisinde yürütülmelidir (17,18).

ABO uyumsuz hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda transplant öncesi ve sonrası kan ürünleri transfüzyonu ise transplantasyon ilişkili mortaliteye yol açan immunoematolojik komplikasyonlara yol açabilmesi nedeni ile HKHT başarısını doğrudan etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul görmektedir. Özellikle HKHT uygulanan hastalarda; transplantasyonun gerçekleşmesinden posttransplantasyon engraftmanın gelişmesine kadar geçen süre, dolaşımda hem donör hem de alıcı kaynaklı hücreler ve izohemaglutininlerin oluşturduğu kaotik mikroçevre nedeni ile hastaların kan grubunun belirlenemediği bir dönemdir ve bu yüzden transplant hastalarında kan transfüzyon uygulamaları bu konuda uzmanlaşmış kişiler tarafından

uygulanmalıdır. Günümüzde hemato-onkoloji hastaları için kabul edilen genel transfüzyon ilkeleri, transplantasyon uygulanmış hastalarda da aynen geçerli olmakla birlikte; bu hastaların transfüzyon ilkelerinde alloimmunizasyon, kan grubu değişimi, geçici ve kalıcı kimerizm, sitomegalovirus (CMV) bulaşının önlenmesi ile transfüzyon ilişkili GVHH (TA-GVHD) ayrı bir önem taşımaktadır (19,22).

Çalışmamız; ABO uyumsuz hematopoitik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalardaki kan transfüzyon politikalarında izohemaglutininlerin önemli rol oynadığı ve her sağlıklı kan bankası donörünün ABO uyumsuz allojenik HKHT uygulanan transplant alıcıları için birer potansiyel transfüzyon donörü olabileceği düşünülerek şekillendirilmiştir.

Çalışmamızda; 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında **İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi**'ne başvuran gönüllü kan bağışçılarındaki kan grubu sıklığı ile cinsiyet ve dekadlara göre dağılımı, bu kan bağışçıları arasından rastgele seçilen 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip bireylerin sırası ile A kan grubu için Anti-B Ig M ve Ig G; B kan grubu için Anti-A Ig M ve Ig G; O kan grubu için ise hem Anti-A Ig M / Ig G hem de Anti-B Ig M / Ig G izohemaglutinin titreleriyle bu titrelerin cinsiyetlere göre dağılımı incelendi.

Bu çalışma; kosmopolit bir şehir olan İstanbul ili seçilerek, yılda yaklaşık 40 binden fazla kan bağışçısının başvurduğu geniş bir kitleyi tarama olasılığını barındıran bir merkez olan **İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi**'nde yürütülmesi ve kan bankası donörlerinde izohemaglutinin titrelerinin değerlendirilmesi açısından geniş örneklem sayısı ile yapılan ilk çalışma olması nedeni ile büyük önem taşımaktadır. Çalışmamız ile ABO uyumsuz kök hücre transplantasyonlarında güvenli transfüzyon uygulamaları için izohemaglutinin titrelerinin önemini vurgulamaktayız.

Özetle; çalışmamızda 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran ve standart donör olma koşullarını karşılayan 3708 sağlıklı kan bağışçısından rastgele seçilen 1005 kişide (335 A kan grubu, 335 B kan grubu ve 335 O kan grubu),

- İzohemaglutinin (Anti-A ve Anti-B IgM / IgG) titrelerinin tespitini,
- İzohemaglutinin titrelerinin yaş, cinsiyet ve dekadlara göre dağılımını belirlenmesini,
- İzohemaglutinin kritik titre değerinin tespitinin olanaklılığını
- İzohemaglutinin titrelerinin Türk toplumundaki kan gruplarına göre sıklığını istatistiksel veriler ışığında değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAN GRUBU ANTİJENLERİNİN YAPISI

Organizmaya immunolojik yanıt oluşturabilen ve bu immün yanıt sonucu oluşan ürünlere spesifik olarak bağlanabilen maddelere ‘**Antijen**’ adı verilir. Maddenin iyi bir antijenik molekül olup olmadığı şu özelliklere bağlıdır:

- a- Antijenin organizmaya yabancılığı (otoantijen, alloantijen, heteroantijen)
- b- Antijen moleküler yapısı
- c- Antijenin miktarı
- d- Antijenin biyokimyasal özellikleri (çözünürlük, metabolizma, emilim, atılım hızı..)
- e- Antijenin organizmada kalış süresi
- f- Antijenin konağa giriş yolu
- g- Molekülün elektriksel yükü
- h- Molekülün ağırlığı
- i- Konağın immün sistemi

Antijenin özgüllüğünü belirleyen ve özgül antikorları ile birleşmesini sağlayan kimyasal gruplara ‘**determinant** ya da **epitop**’ adı verilir. Bir antijen molekülüne göre epitop oldukça küçük bir yapı olup aynı antijen molekülünde benzer ya da farklı kimyasal yapıda birden fazla epitop (*determinant grup*) bulunabilir.

En iyi antijenik özellik gösteren kimyasal bileşikler proteinlerdir. Molekül ağırlığı büyük olan polisakkarid yapıdaki karbonhidratlar da iyi birer antijenik yapı olmasına karşın mono ve disakkaridler sadece haptent özelliği taşırlar. Lipidler ise saf halde antijenik özellik göstermezken bir polisakkarid ya da protein ile birleştiklerinde (*lipopolisakkarid, lipoprotein gibi*) güçlü antijenik yapı gösterirler.

Evrimsel olarak yakınlığı bulunmayan canlıların karşılıklı olarak antijen özelliği göstermesine yol açan maddeler ‘**Heteroantijen**’ olarak tanımlanır. Mikroorganizmaların antijenleri insanlar için birer heteroantijendir. Normalde canlılar kendi antijenik yapılarına

karşı bağışık yanıt oluşturmazlar. Ancak bazı hastalık durumlarında canlının kendi antijenik yapılarında farklılaşma sonucu immun yanıt oluşturma potansiyeli kazanır. Bu tür antijenler ‘**Otoantijen**’ olarak anılır. Evrimsel yönden birbirine yakın, hatta aynı türe ait canlılarda bireysel farklılık gösteren antijenlere ise ‘**İzoantijen (Alloantijen)**’ adı verilir. İnsandaki kan grubu antijenleri alloantijenlere en güzel örnektir (23).

2.2. ERİTROSİT MEMBRAN YAPISI

Eritrositler; mekanik, yapısal ve taşıma fonksiyonları düzenleyen lipid, karbonhidrat ve protein yapıdaki antijenleri membranlarında taşıyan hücrelerdir. Eritrositler; yaşamlarının ilk 48 saatinde önce kemik iliği ardından kan dolaşımında olgunlaşan retikülositlerin çekirdeklerini kaybetmesiyle diskoid bikonkav şekillerini alırlar. Eritrositlerin 120 günlük yaşamı boyunca dalak sinuzoidleri ve kapiller damarlardan geçişi, hücre içi ve hücre dışı arasında sınır oluşturan membranlarındaki bu deformasyon yeteneklerinden kaynaklanır. Son 30 yıldır yapılan çalışmaların birçoğu, kalıtsal eritrosit membran defekti bulunan hastalar ile sağlıklı insanların eritrositlerinin incelenmesiyle normal ve defektif eritrosit membran fonksiyonundaki farklılıkları tespit etmeyi ve hastalıkların moleküler patogenezi ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır (24,25).

Eritrosit membranı eşit kalınlıktaki lateks membrandan 100 kat daha yumuşaktır; ancak yapısal olarak ağır metaller kadar dirençlidir. Normal bir eritrosit ortalama lineer uzunluğunun % 250’si kadar uzayabilir ve toplam yüzey alanının % 3 ya da % 4’ü kadar genişlediğinde membran lizisi meydana gelir (26). Eritrosit membranındaki bu konfigürasyonel değişim, çift tabakalı fosfolipid membrana gömülü transmembran proteinlerinin sitoplazmik parçasına bağlanarak membran yapısal iskeletini oluşturan iki boyutlu protein ağından kaynaklanır (27,28).

Membran lipidleri: Eritrosit membranını oluşturan lipidler çift katlı fosfolipid tabaka ve kolesteroldür. Kolesterol çift tabakalı membrana eşit oranda dağılırken yapıya katılan dört ayrı fosfolipid membrana eşit dağılımaz. Fosfatidilkolin ve sfingomyelin membranın dış tabakasında, fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin ise iç tabakasında daha yoğun olarak bulunmaktadır (29). Membranda bulunan birçok ATP bağımlı ve ATP bağımsız fosfolipid transport proteinleri bu asimetriden sorumludur. Fosfolipid

transport proteinlerinden ‘**flippaz** (*flippases*)’lar hücre dışından hücre içine enerji bağımsız yolla; ‘**floppaz** (*floppases*)’lar ise hücre içinden hücre dışına, konsantrasyon gradyentine karşı enerji bağımlı yolla geçer. Oluşan membran asimetrisi; eritrositlerin fosfatidilserin yapılarını tanıyarak makrofajlar tarafından oluşan fagositozdan kaçmalarına olanak sağlarken RES tarafından tutulmasına engel olur. Lipid asimetrisinin kaybolması ile dış tabakada açığa çıkan fosfatidilserinin talasemi ve orak hücreli anemi etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (30,31). Son yıllarda spektrin proteininin fosfatidilserine bağlanmasının membran mekanik stabilitesine katkı sağladığını gösteren çalışmalar literatürde yer almıştır (32). Ayrıca bazı lipid moleküllerinin; eritroid hücre serilerinde β -2 reseptör sinyal yolunu aktive ederek cAMP’yi arttırdığı ve malarya etkeni olan parazitlerin normal eritrositlere yerleşmesine yol açtığı saptanmıştır (33,34).

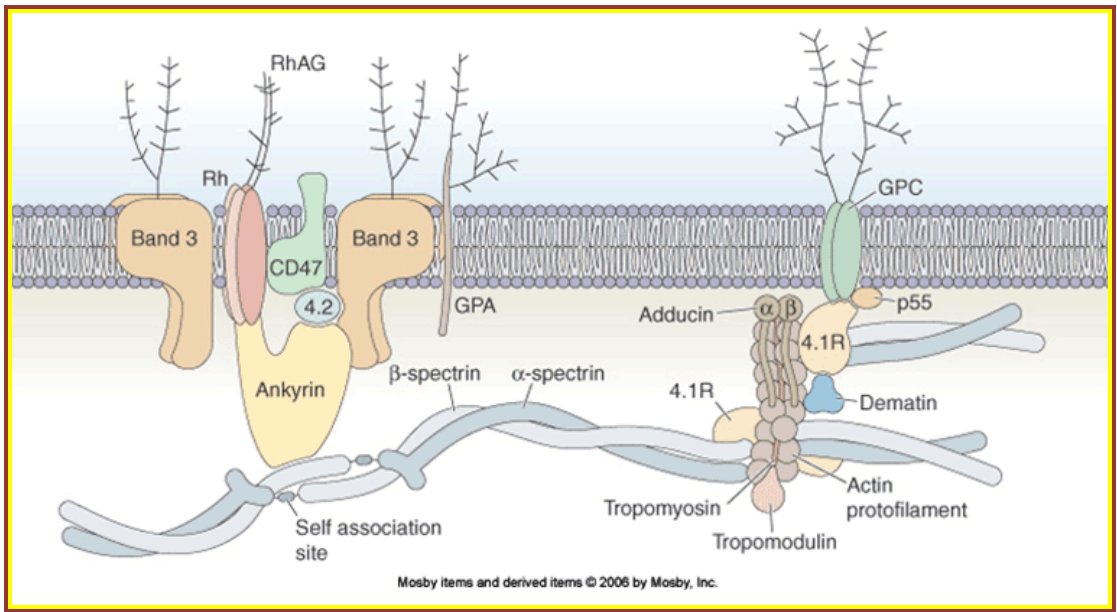
Membran proteinleri : Eritrositler her hücre başına birkaç yüzden bir milyon kopyaya kadar değişen oranlarda bulunan 50’den fazla transmembran protein içerir. Bu proteinlerin % 25’i değişik kan grubu antijenlerine aittir. Bu proteinler eritrositlerin diğer kan hücreleri ve endotel ile etkileşimini sağlayarak sinyal iletimi, adezyon, transport gibi fonksiyonları düzenler.

Transport fonksiyonu gören membran proteinleri; *band 3* (anyon taşıyıcı), *Aquaporin 1* (su taşıyıcı), *Glut 1* (glukoz ve L-dehidroaskorbik asit taşıyıcı), *Kidd antijen proteini* (üre taşıyıcı), *RhAG* (gaz taşıyıcı, özellikle karbondioksit), Na-K-ATPaz, Ca-ATPaz, Na-K-2Cl kotransport, Na-Cl kotransport, Na-K kotransport, K-Cl kotransport kanal proteinleridir.

İntegrinler ile laminin bağlayan proteinler arası iletişimi sağlayan *ICAM-4* (*intrasellüler adezyon molekülü 4*) adezyon fonksiyonu olan proteinlere örnektir. *Ankrin* ve *Protein 4.1R* ise hücre iskelet yapısında bulunan membran proteinleridir. *Band 3* ve *RhAG* ankrin proteinine; glikoforin C (GPC), *XK*, *Rh* ve *Duffy* antijenleri ise protein 4.1R proteinine bağlanarak hücre iskeletinin oluşturur. *Adducin* ve *dematin* ise Band 3 ve Glut 1 proteinleri vasıtasıyla hücre iskeletine katkıda bulunan iki önemli proteindir.

Hücre iskelet proteinleri: α - ve β -spektrin, aktin, protein 4.1R, adducin, dematin, tropomyozin ve tropomodulin iki boyutlu spektrin yapısının ana gövdeyi oluşturduğu hücre iskelet ağını oluşturan proteinlerdir. Spektrin α -spektrin (~ 240.000 dalton) ve β -

spektrin (~ 220.000 dalton) olmak üzere iki büyük polipeptit zincirinden meydana gelmiştir. Esnek yapıdaki bu zincirler, her biri 106 amino asit uzunluğunda birden fazla tekrarlayan kısımların birbirlerine birkaç noktadan nonkovalent bağlarla tutunmasıyla oluşur. Spektrin ‘*dimer-dimer etkileşimi*’ ve ‘*spektrin- aktin- protein 4.1R kompleksi*’; membranın mekanik stabilitesinde anahtar düzenleyici olarak işlev görmekle beraber dolaşımda hareket halinde olan hücrelerde sürtünme ile oluşabilecek deformasyonu (fluid shear stres) engellemektedir (35-37). Normal eritrosit hücre membran yapısına katılan lipid tabaka ve proteinler **Şekil-2.1**’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.1:Normal eritrosit hücre membranının yapısı.

(N.Mohandas.Clinical hematology Erythrocyte structure, pp 36-38. Copyright Mosby Elsevier; 2006)

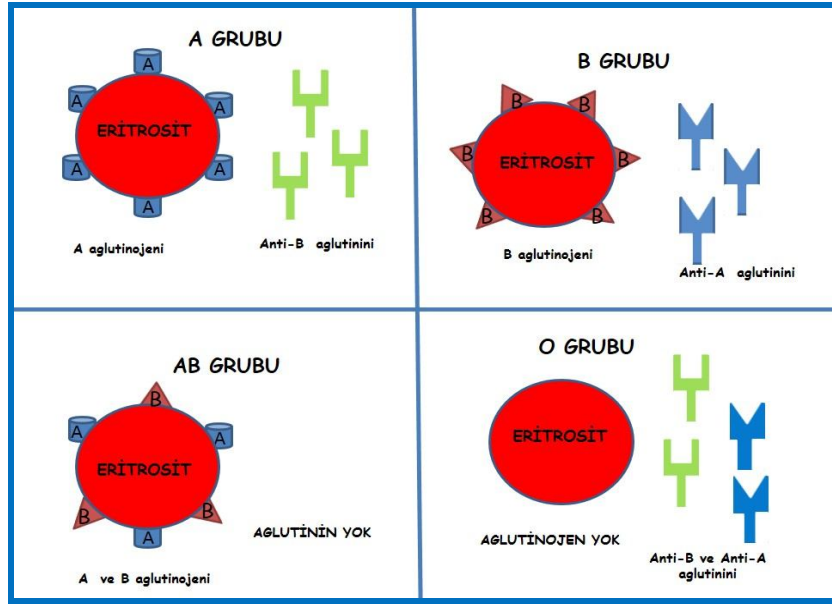
Bu işlevlerinin yanı sıra eritrosit membranı kan grubu antijenlerini de bulundurur. Eritrosit kan grubu antijenleri, eritrositin dış membranında lokalize olmuş polimorfik yapıda lipid, karbonhidrat veya protein yapılarıdır (36). Bu antijenlerden “**yüksek sıklık** veya **halk antijenleri**” insanların tümünün eritrositlerinde bulunurken, “**düşük sıklık** veya **özel antijenler**” ise eritrosit membranında nadir eksprese edilirler (39). Bu antijenlerin bir kısmı ilgili genin direkt ürünü iken bazıları genin oluşturduğu katalizör enzimlerin prekürsör karbonhidrat yapılarını değiştirmesiyle oluşan tepkimelerin ürünüdür [örneğin glukoziltransferaz (GT)] (1).

Kan grubu sistemlerinden ilk tespit edilen Landsteiner'in keşfettiği 'ABO kan grubu sistemi' (No:001) olup 1940 yılında Landsteiner ve arkadaşı Weiner'in keşfettiği 'Rh kan grubu sistemi' (No:004) tüm dünyada kan grubu tayininde kabul gören iki önemli kan grubu sistemidir. Günümüzde, insanda 33 kan grubu sistemini içine alan 300'den fazla kan grubu antijeni serolojik olarak tanımlanmıştır (1).

Kan grubu antijenleri eritrosit membranında bulunan ve bireylerde antikor oluşturma potansiyeline sahip maddelerdir. Kan grupları bu antijenik yapıların varlığı ya da yokluğuna göre isim alır. Örneğin ABO kan grubu sisteminde eritrosit yüzeyinde 'A' aglütinojenine sahip bireyler 'A' kan grubu, 'B' aglütinojenine sahip bireyler 'B' kan grubu, hem 'A' hem 'B' aglütinojenine sahip bireyler ise 'AB' kan grubu olarak isimlendirilir. Eritrosit yüzeyinde herhangi bir antijen saptanmayan bireyler ise 'O' kan grubu olarak tanımlanır. ABO kan grubu antijenleri ve antikorları **Tablo-2.1**'de listelenmiş olup **Şekil-2.2**'de şematize edilmiştir.

Tablo 2.1: ABO kan grubu antijenleri ve antikorları.

ABO Kan Grubu	Eritrositlerdeki Antijenler (Aglutinojen)	Serumdaki Antikorlar
O	Yok	Anti A,B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A ve B	Yok



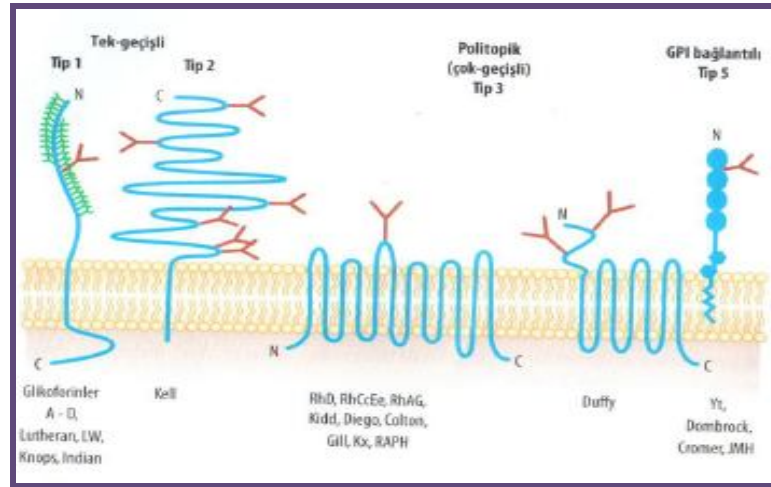
Şekil 2.2: ABO kan grubu aglütinojen ve aglütinini

Bazı kan grubu antijenleri sadece eritrositlerde bulunurken (*Rh ve MNS kan grubu antijenleri*) bazıları ise çeşitli hücre ve dokulara dağılmış halde bulunur. (*ABO kan grubu antijenleri gibi*) ABO kan grubu antijenleri eritrositler dışında trombosit, intestinal, servikal ve meme gland epiteli ile vasküler endotel yüzeyinde; plazma, tükürük, süt, idrar ve feçeste ise çözülmüş halde bulunur (40-42). Böyle doku ve hücrelere dağılmış halde bulunan antijenler ‘**Doku-Kan Grubu Sistemi Antijenleri (Histo-Blood Group System Antigens)**’ olarak adlandırılır (43,44).

Son yıllarda gelişen moleküler genetik yöntemler sayesinde kan grubu genleri klonlanarak başta ABO kan grubu antijenleri olmak üzere diğer kan grubu antijenlerinin yapısı daha açık ve net olarak tanımlanmaktadır. 1950’li yıllardan sonra çeşitli biyokimyasal analiz yöntemleri kullanılarak kan grubu antijenlerinin yapısının aydınlatılması için yapılan araştırmalarda, önce karbonhidrat daha sonra ise protein yapıdaki antijenler tanımlandı. 1986 yılında MN antijenlerinin kodlandığı *GYP A* geni klonlandı ve böylece moleküler genetik analiz ile kan grubu antijenlerinin yapısının anlaşılması için bilim dünyasında yeni bir kapı aralandı. Günümüzde birçok kan grubu antijeninin yapısı bilinmesine rağmen fonksiyonları ile ilgili henüz yeterli veri toplanamamıştır (45-47).

Kan grubu antijenleri glikoprotein yapısındaki karbonhidrat konjugatlarının eritrosite entegre olması ile oluşan yapılardır. Tek membran geçişli olan ‘**Tip 1**’ kan

grubu antijenlerinin hücre dışı N-terminal ve sitoplazmik C-terminal bölgeleri mevcuttur. Kell kan grubu antijeni ise yine tek geçişli olmasına rağmen N-terminal kısmı hücre içinde ve C-terminal kısmı hücre dışında olup ‘**Tip 2**’ kan grubu antijeni olarak tanımlanır. Poliotopik kan grubu antijenleri ise eritrosit membranında birden fazla geçiş yapan antijenlerdir.(**Tip 3**) Bu çok geçişli antijenlerin N- terminal ve C-terminal kısımları sitoplazmada yer alır. Duffy glikoproteininin ise bu kurala aykırı olarak C-terminal bölgesi sitoplazmada N-terminal bölgesi ise hücre dışında yer alır. Bazı kan grubu antijenleri ise glikoproteinlerin transmembran geçiş olmadan eritrosit membranının C-terminal bölgesine bir karbonhidrat vasıtası ile tutunması ile oluşur. Bu şekilde oluşan kan grubu antijenleri ‘**Tip 5**’ kan grubu antijenleri olarak adlandırılır. Eritrosit membranında ‘**Tip 4**’ kan grubu antijeni bulunmaz. Kan grubu aktivitesi gösteren farklı tipteki protein ve glikoproteinlerin eritrosit membranındaki yerleşimi **Şekil-2.3**’te gösterilmiştir.



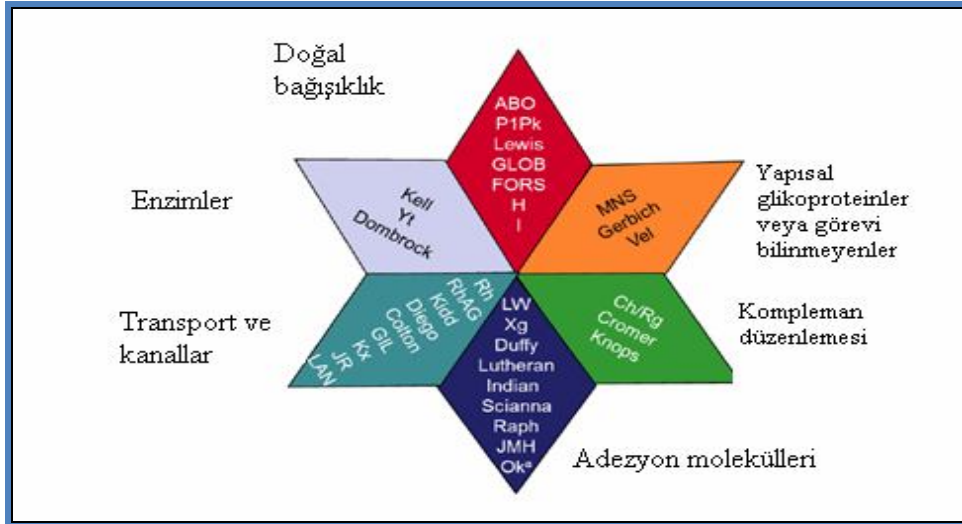
Şekil 2.3: Kan grubu aktivitesi gösteren farklı tipteki protein ve glikoproteinlerin eritrosit membranındaki yerleşimi.

(Geoff Daniels'ın 'İnsan Kan Grupları' adlı kitabının 3. Baskısından alınmıştır.)

Bazı kan grubu antijenleri madde transportunda etkilidir. *Diego* kan grubu antijeni anyon değiş tokuşunda, *Kidd* kan grubu antijeni ise üre transportunda etkilidir. *Colton* kan grubu antijeni su transportunda *Gill* kan grubu antijeni ise hem su hem gliserol transportunda görev alır. *Lan* ve *Junior* antijenleri ise ATP bağımlı porfirin ve ürik asit transportunda görev alır. Tüm bu antijenler glikoprotein yapısındadır. Eritrosit

membranında bulunan kompleks bir makromolekül olan *Band 3* proteini ise ise *Rh* antijenik yapıları içerir.

Bazı kan grubu antijenleri ise reseptör ve adezyon molekülü olarak görev yapar. *Duffy* antijeni ekstrasellüler N-terminal bölge içerir ve kemokinler için reseptör özelliği taşır. *LW*, *Scianna*, *Lutheran* sistemleri immunglobulin süperaillesindedir; fonksiyonları net olarak anlaşılammış olmakla beraber *Lutheran* ve *LW* antijenlerinin eritropoezde etkili olduğu düşünülmektedir. *Indian* antijenlerinin eritrositlerdeki fonksiyonları bilinmemekte ve *Xg* antijeninin adezyonda etkili olduğu düşünülmektedir. *RhAG* antijeninin görevi ise ekstrasellüler matrikse kompleks yapıların taşınmasını sağlamaktır. *Cromer* ve *Knops* glikoproteinleri kompleman sisteminde '*kompleman reseptör-1*'(CR-1) olarak görev alır. Ayrıca *Kell*, *Yt* ve *Drombock* kan grubu antijenlerinin enzimatik aktiviteleri mevcuttur (1,48,49). *Yt* glikoproteini asetilkolinesteraz olarak görev alırken *Kell* glikoproteini bir endopeptidazdır. *Diego* band 3 proteini yapısında; *Gerbich* ise glikoforin C ve D yapısında bulunarak eritrosit membran iskeletine katkıda bulunur; yani eritrosit membran yapısını oluştururlar (50,51,52). Kan grubu sistemi antijenleri ve fonksiyonları **Şekil-2.4.**'te özetlenmiştir.



Şekil 2.4: Kan grubu sistemi antijenleri ve fonksiyonları

(Annika K. Hult 'ın 2013 yılında yayımladığı doktora tez kitabından alınmıştır)

2.3. ABO KAN GRUBU SİSTEMİ

ABO kan grubu antijenleri; eritrosit, lenfosit ve trombosit gibi kan hücreleri ile kemik iliği ve böbrek gibi dokularda yaygın olarak bulunur. Ayrıca bu antijenler *serebrospinal sıvı hariç* tüm vücut sıvılarında çözünür formda tespit edilmektedir. ABO sistemi antijenlerinin çözünür formları çoğunlukla glikoprotein yapıda gözlenirken eritrosit membranının dışındaki formları glikolipid veya glikoprotein yapıdadır.

ABO kan grubu sistemi, uyumsuz transfüzyonlarda fatal ciddi hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına yol açabilmesi, uyumsuz kök hücre transplantasyonu ve böbrek, karaciğer gibi organ transplantasyonlarında ise greft reddine yol açabilmesi nedeni ile klinik önemi yadsınamaz bir kan grubu sistemidir. Eritrositlerdeki major antijenik yapıların çoğunlukla bu tür komplikasyonlara yol açtığı bilinmekteydi. Ancak major kan grubu uyumsuzluğu olmayan donörden alınan kanın alıcıya transferi sonrasında daha nadir de olsa ağır komplikasyonların geliştiğinin gözlemlenmesi çeşitli serolojik testlerin gelişimine olanak sağlamış (cross match, antiglobulin test,.. gibi) ve ABO kan grubu sisteminin daha detaylı araştırılmasına yol açarak transfüzyon ve transplantasyon tıbbının gelişimine katkıda bulunmuştur (53,54).

2.3.1. Tarihçe

Karl Landsteiner Avusturya kökenli ABD’li bir immunolog ve patologdur. ABO kan grubu sistemini ilk defa tanımlaması ile kan grubu sistemlerinin araştırılmasına öncülük etmiş bir bilim adamıdır. Karl Landsteiner lise öğreniminin ardından 1891 yılında Viyana Üniversitesi’nde tıp eğitimini tamamladıktan sonra Almanya ve İsviçre’de pek çok ünlü kimyagerin laboratuvarında çalışmalarını yürütmüştür. Tüm yaşamı boyunca biyoloji, immunoloji, patoloji ve anatomi dallarında pek çok başarıya imza atan Karl Landsteiner, 26 Haziran 1943’te, 75 yaşında kalp krizi sonucu Amerika Birleşik Devletleri’nin New York şehrinde araştırmalarını sürdürdüğü Rockefeller Tıp Araştırmaları Enstitüsü’nde yaşamını yitirmiştir.

1900-1901 yıllarında immunohematolojinin temellerini atan Karl Landsteiner, hayvanlardan alınan kan örnekleri ile farklı bireylerden alınan kan örneklerinin hemaglutinasyona uğradığı yani antijen-antikor immun reaksiyonu sonucu

kümeleştiğini gözlemledi (55). Sonraki yıl Landsteiner, bireylerin serum ve eritrositlerini aynı ortamda buluşturarak A, B ve C (daha sonra O kan grubu olarak tanımlanan) kan gruplarını tanımladı. A kan grubu eritrositlerin B kan grubu serum ile aglütine olduğunu ancak A ve C serumu ile aglütine olmadığını; B kan grubu eritrositlerin A kan grubu serum ile aglütine olduğu ancak B ve C serumu ile aglutine olmadığını gösterdi. C grubu olarak tanımladığı daha sonra O kan grubu adıyla anılan kan grubunun ise hiçbir serum ile aglütine olmadığını gördü. Bu keşiften bir yıl sonra Delcastello ve Sturli tüm serumlar ile aglütinasyon oluşturan dördüncü bir grup olan 'AB' kan grubunu tanımladı (1,56). Tam 9 yıl sonra 1910-1911 yıllarında von Dungern ve Hirschfeld eritrositlerin yüzey antijenlerinin kan grubunun majör belirleyicisi olduğunu bildirerek Landsteiner'in çalışmasına atıfta bulundular (57). 1927'de M ve N gruplarını tanımlayan ünlü immunopatolog Landsteiner, 1930 yılında 'ABO' kan gruplarını tanımlaması ile Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür (58). Epstein ve Ottenberg ise kan gruplarının kalıtsal olduğunu Bernstein ise ABO kan grubunun aynı lokusta bulunan üç allel ile açıklanabileceğini savundu (59). Bu konudaki araştırmalarını ilerleten Bernstein A kan grubu bireylerin bazı A kan grubuna sahip bireylere karşı antikor oluşturduğunu fark ederek A1, A2, B ve O olmak üzere dört antijenik yapı olduğunu ileri sürdü, kısaca ilk defa A subgruplarından bahseden bilim adamı oldu (60).

Karl Landsteiner 1940 yılında ise arkadaşı Weiner ile New York'ta 'Rhesus' türü maymun eritrositleri ile immunize ettikleri tavşan serumunun insanlardan alınan kan örneklerinin %85'inde kümeleşmeye neden olduğunu saptadılar ve böylelikle ikinci bir kan grubu olan 'Rh sistemi' tanımlandı. 1950'lerde Morgan, Kabat ve Watkins'in çalışmaları ile ABO ve H kan grubu antijenlerinin biyokimyasal yapısından bahsedildi. Buna göre; A ve B eritrosit yüzey antijenleri glikoprotein ve glikolipidlerin karbonhidrat determinantları olup sırası ile A grubu için terminal monosakkarid *N*-asetilgalaktozamin (*GalNAc*) ve B grubu için galaktoz (*Gal*) olarak tespit edildi (62,63).

1980'li yıllardan itibaren moleküler gen analizine yönelik çalışmaların artması ile ABO kan grubu antijenlerinin genetik yapıları incelendi. Kan grubu antijenlerinin birçok dokuda çözümlü formda ya da dokuya bağlı olarak bulunması, 1989 yılında Clausen- Hakomori ve ark. başta olmak üzere bazı bilim adamları tarafından ilk defa bu antijenlerin '**Doku-Kan Grubu Antijenleri**' (*Histo-Blood Group Antigens*) olarak

adlandırılmasına olanak sağladı (64-66). Bu antijenlerin trombositler, endotel ve epitelyum hücreleri, tükürük, süt, idrar, feçes ve plazma gibi vücut sıvılarında bulunduğu saptandı (1,5). 1990 yılında Yamamoto ve ark.'nın $\alpha 1 \rightarrow 3N$ -asetilgalaktozaminil transferazın (A-transferaz) komplementer DNA'sını (cDNA) tanımlaması ile bu konudaki biyogenetik çalışmalar hız kazandı ve kan grubu sistemlerinde yeni bir sayfa açıldı. 2000 yılında Schenkel ve Brunner ise kan grubu antijenlerinin bağ dokusu, kas ve sinir sistemi dokusunda bulunmadığını bir makale ile yayınladı (67). 2009 yılında ABO geninde 215 farklı allel bulundu. Eritrositlerin evrim sürecinde ABO(H) antijenlerini kazanmış son hücreler olduğu düşünülmekte olup ABO kan grubu antijenlerinin varyantları ve polimorfizmi hakkındaki gizemin çözülmesi için hala çalışmalar yürütülmektedir (64,68). İmmunohematolojik testlerin gelişimi, insan genom projesi ile genetik polimorfizmin tanımlanması ve moleküler genetik alanındaki çalışmalar son yıllarda birçok kan grubu sisteminin keşfedilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde 'Uluslar arası Kan Transfüzyon Topluluğu (ISBT)' tarafından tanımlanmış 33 kan grubu sistemi ve 300'den fazla kan grubu antijeni bulunmaktadır (69). Halen kan grubu antijenlerinin moleküler yapısı hakkında çalışmalar sürmekte ve yeni kan grubu antijenleri tanımlanmaya devam etmektedir.

2.3.2. Terminoloji ve Sınıflama

Kan grubu sistemi, tek bir gen veya birbirine yakın homolog genler tarafından üretilen antijenik yapı veya yapılardan oluşmuştur. Kan gruplarının tanımlanması transfüzyon tıbbının gelişimine, tüm dünyada bir dönem yasaklanan transfüzyonların sayısının gün geçtikçe artmasına ve bireylere çoklu transfüzyon uygulamalarının yapılması ile transfüzyon reaksiyonlarının daha iyi tanımlanmasına yol açtı. Bu süre zarfında immunohematolojik testlerin gelişmesi (Coombs testi, antiglobulin testler, forward ve reverse gruplama vb.) ile bireylerde zayıf reaksiyon veren subgruplar, transfüzyon komplikasyonlarına yol açan antikorlar tespit edildi ve yenidoğanın hemolitik hastalığına yol açan Rh uygunsuzluğu gibi bazı hastalıkların etyopatogenezi açıklandı. Sonrasında moleküler gelişmelere paralel olarak DNA analizi ve gen dizilerinin tanımlanması, kan grubu fenotiplerindeki polimorfizmin açıklanmasına olanak sağladı. Kısaca; bu gelişmeler neticesinde birçok kan grubu sistemi ve antikor tanımlandı.

ABO sisteminin bulunmasından sonra hız kazanan kan grubu sistemlerinin uluslararası anlaşılır bir dile ulaşması amacı ile '**ISBT Çalışma Komitesi** (*International*

Society of Blood Transfusion Working Committee)’ tarafından bir adlar dizini oluşturuldu. Uluslararası kabul gören bu terminolojiye göre; kanıtlanmış her bir kan grubu antijeninin 6 basamaklı bir numarası vardır. Bu kategorizasyona göre;

- I. Bu numaraların ilk 3 basamağı, tek bir gen lokusu ya da birbirleri ile bağlantılı iki veya daha fazla homolog genlerce eksprese edilen bir veya birden fazla antijeni içeren ‘**Kan Grubu Sistemleri** (*Blood Group Systems*)’ni tanımlar. Günümüzde bu üç basamakla tanımlanan toplam 33 kan grubu sistemi vardır (001-033). (Tablo-2.2.)
- II. Her sistem bu üç basamaklı sayıya ek olarak üç beş büyük harften oluşan bir sembol içerir. Örneğin, Cromer kan grubu sistemi:021 veya CROM.
- III. Bu sistemler içinde her bir antijenik yapının üç basamaklı bir numarası vardır ve 6 basamaklı numaranın son 3 basamağı tanımlar. Örneğin; Lutheran sisteminin ilk antijeni Lu , numerik 005001 şeklinde adlandırılır. Her sistemin alfabetik sembolüne göre Lutheran sistemi LU olarak yazılır ve aslında Lu antijeni LU001 olarak da tanımlanabilir.
- IV. Fenotipler için antijen içeriyorsa (+) içermiyorsa (-) olarak yorumlanır ve şu şekilde gösterilir.(Lu a -/ b +)
- V. Genetik, biyokimyasal ya da serolojik olarak ilintili ancak mevcut sınıflandırmaya tam uymayan antijenler ayrı bir yığın olarak tanımlanır. (***Blood Group Collections***) (205-213) Gerbich (201) , Cromer (202) ve Indian (203) yığınları sistem haline gelmiş ve Auberger (204) , Gregory (206) ve Wright (211) yığınları Lutheran, Dombrock ve Diego sistemlerine dahil edilmiştir.
- VI. Her bir antijenin düşük ve yüksek frekanslı eksprese edilen dizileri vardır.[*low frequency antigen series (700) and high frequency antigen series(900)*] Hiçbir kan grubu sistemi ya da yığına uymayan ve popülasyonun % 1’inden azında görülen antijenik yapılar 700 dizisini % 99’unda görülen benzer antijenik yapılar ise 900 dizisini tanımlar.
- VII. Her bir kan grubu sistemi ile ilgili genler büyük harflerle ve italik olarak yazılır. Bu gen sembolleri ‘**İnsan Genom Organizasyonu** (*Human Genome Organisation/HUGO*)’ ve ‘**İnsan Genom Sınıflama Komitesi** (*Human Genome Nomenclature Committee/HGNC*)’ tarafından hazırlanmıştır.

ISBT tarafından son yayınlanan kan grubu sistemi terminolojisinde yer alan antijenlerin isim,sembol ve numaralandırma ve fonksiyonları **Tablo-2.2**'de listelenmiştir.

Tablo 2.2: ISBT tarafından son yayınlanan kan grubu sistemi terminolojisi

(Geoff Daniels'in 'İnsan Kan Grupları' adlı kitabının 3. baskısından alınmıştır.)

Numara	İsim	Sembol	Antijen sayısı	İlişkili membran yapısı	Bulunduğu Kromozom
001	ABO	ABO	4	Karbonhidrat	9
002	MNS	MNS	46	Glikoforin A ve B (GPA,GPB)	4
003	PIPK	PIPK	3	Karbonhidrat	22
004	Rh	RH	54	Rh ailesi, RhD, RhCcEe	1
005	Lutheran	LU	20	İmmünglobulin (Ig) süper ailesi	19
006	Kell	KEL	35	Endopeptitaz	7
007	Lewis	LE	6	Karbonhidrat	19
008	Duffy	FY	5	G protein süper ailesi, kemokin reseptörü	1
009	Kidd	JK	3	Üre transport proteini	18
010	Diego	DI	22	Band 3, anyon değişimi (AE1)	17
011	Yt	YT	2	Asetilkolinesteraz	7
012	Xg	XG	2	Glikoproteinler	X/Y
013	Scianna	SC	7	Ig süper ailesi, eritroblast membran ilişkili protein	1
014	Dombrock	DO	8	ADP-riboziltransferaz 4	12
015	Colton	CO	4	Aquaporin süper ailesi, aquaporin-1	7
016	Landsteiner-Wiener	LW	3	Ig süper ailesi, intersellüler adezyon molekülü-4	19
017	Chido/Rodgers	CH/RG	9	Kompleman C4A, C4B	6
018	H	H	1	Karbonhidrat, Tip 2 H	19
019	Kx	XK	1	Xk proteini	X
020	Gerbich	GE	11	Glikoforin C ve D (GPC, GPD)	2
021	Cromer	CROM	18	CCP süper ailesi, DAF	1
022	Knops	KN	9	CCP süper ailesi, CR-1	1
023	Indian	IN	4	Proteoglikanların bağlantı modül süper ailesi	11
024	Ok	OK	3	Ig süper ailesi	19
025	Raph	RAPH	1	Tetraspanin süper ailesi	11
026	John Milton Hagen	JMH	6	Semaforin süper ailesi	15
027	I	I	1	Karbonhidrat	6
028	Globosit	GLOB	1	Karbonhidrat, globosit	3
029	Gill	GIL	1	Aquaporin süper ailesi, aquaporin-3	9
030	RHAG	RHAG	4	Rh ailesi, Rh ilişkili protein	6
031	Forssman	FORS	1	Karbonhidrat, Forsmann glikolipidi	9
032	Junior	JR	1	ATP-bağlanma kaset taşıyıcısı ABCG2	4
033	Lan	LAN	1	ATP-bağlanma kaset taşıyıcısı ABCB6	2

Kan grupları için 1980 yılında başlatılan bu genetik temelli sayısal terminoloji; moleküler genetik çalışmaların artması ile günümüzde daha karmaşık hale gelmeye başladı. Son yıllarda bir antijenik yapının birden çok gen alleli tarafından kodlanabildiğinin açığa çıkması ile sınıflamanın yetersiz kaldığı görüldü. Önümüzdeki günlerde ISBT bu amaçla daha kapsamlı ve anlaşılabilir bir sınıflama için çalışmalarını sürdürmektedir.

2.4. ABO KAN GRUBU ANTİJENLERİ

ABO kan grubu sisteminin temel üç antijeni bulunmaktadır: A, B ve H antijenleri. ABO (H) sistemi antijenleri; eritrosit membranına yerleşen ve oligosakkarid zincirlere polipeptid veya seramid yapısının katılmasıyla glikoprotein veya glikosfingolipid adıyla anılan karbonhidrat konjugatlarından oluşur. ABO (H) antijenlerinin % 90'ı glikoprotein yapısında iken yaklaşık % 10'luk kısmı glikosfingolipid yapısında bulunur (1,48).

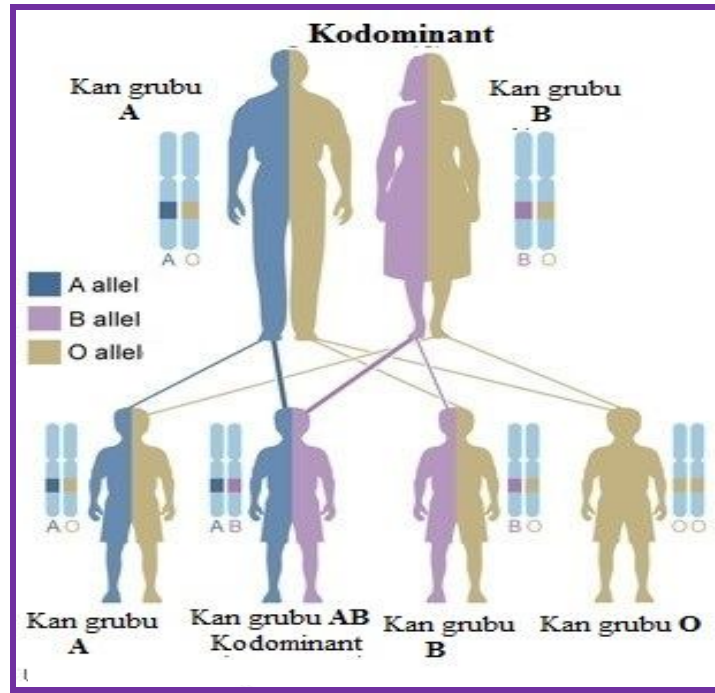
2.4.1. A, B, H Antijenlerinin Kalıtımı ve Oluşumu

Homolog kromozom çiftlerinin lokusunda bulunan benzer alleller '**homozigot**', farklı alleller '**heterozigot**' olarak tanımlanır. Her bir özellik aynı lokusta bulunan iki allel tarafından kodlanır ve dominant alleller resesif allelleri maskeler. İnsan ırkının birçok geni ikiden fazla allel tarafından kodlanır.

ABO kan grubu sisteminde de *ABO* geninin kodladığı A ve B antijenleri, Mendelyen kalıtım göstermekte olup ABO kan grubu sistemi üç allel tarafından kodlanır. (I^A , I^B ve i) Her bir antijen dominant olarak eksprese edilmektedir ancak I^A ve I^B allellerinin aynı eritrosit üzerinde kodominant kalıtımı sayesinde AB kan grubuna sahip bireylerin A ve B antijenleri heterozigot şekilde eksprese edilebilirler (70-73). AB kan grubunun kodominant kalıtımı **Şekil- 2.5.**'te gösterilmiştir.

ABO kan grubu sistemi antijenleri 9. kromozomdaki genler üzerindedir ve bu genlerin ürünleri antijenlerin sentezlenmesinden sorumlu glikoziltransferaz enzimleridir. H antijenini kodlayan H geni ise ABO genetik lokusundan farklı olarak 19. kromozom üzerindedir.

Yıllar içinde yapılan çalışmalar sonucunda kan grubu açısından aynı fenotipe sahip bireylerin kan grubu ile ilgili genlerinin farklı alleller içerebileceği ve farklı genotiplere sahip olabileceği saptanmıştır. Buna göre ABO kan grubu sisteminin; A, B ve H (O) olmak üzere üç farklı antijeni; A, B, O ve AB olmak üzere dört farklı fenotipi ve AA, AO, BB, BO, AB, OO olmak üzere 6 farklı genotipinin olduğu belirlenmiştir (74,75).



Şekil 2.5: ABO kan grubu kalıtımı.

(U.S. National Library of Medicine)

ABO kan grubu sisteminde en önemli antijenleri A ve B antijenleridir, bu antijenleri kodlayan genin A, B ve H(O) olmak üzere üç alleli vardır. 'H' alleli sessiz allel olarak bilinir ve herhangi bir antijenin yapımından sorumlu değildir. Her insanın ABO sistemine ait iki allel'i olabilir, bunlardan biri anneden diğeri babadan kalıtılır. Bu Mendelyan kalıtım sistemine göre; AA, AO, BB, BO, AB, OO olmak üzere altı genotip ve A, B, AB, O olmak üzere dört kan grubu fenotipi ortaya çıkar. A geni A_1 ve A_2 alleli olarak ikiye ayrılır. A_1 alleli A_2 alleline dominanttır ve her ikisi birlikte O alleli üzerinde dominant etki gösterirler. ABO kan grubu sistemi antijenleri, fenotipleri ve genotiplerinin oluşumu **Tablo-2.3**'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3: ABO kan grubu sistemi antijenleri, fenotipleri ve genotiplerinin oluşumu

Kan Grubu Fenotipi	Eritrosit Antijeni	Genotipi
A	A	$I^A I^A$ veya $I^A i$
B	B	$I^B I^B$ veya $I^B i$
AB	A ve B	$I^A I^B$
O	Antijen yok	ii

Günümüzde moleküler genetik çalışmaların ışığı altında ABO genlerinde yaklaşık 200 allel tanımlanmış olup bu genler tarafından kodlanan glukoziltransferazların kalitatif ve kantitatif farklılıklarının, eritrositlerdeki antijenik heterojeniteye yol açtığı belirlenmiştir. Ancak bu antijenik değişkenliklerin bir kısmı fenotip açısından anlam teşkil etmezken bazıları zayıf antijenik fenotip gösterirler. Bu nedenle ABO kan grubu sistemi içinde major kan grupları dışında zayıf antijenik karakterde subgruplar tespit edilmiştir.

2.4.2. A, B ve H Antijenlerinin Oligosakkarit Öncül Yapısı

ABO kan grubu sisteminin temel yapısını oluşturan A, B ve H antijenleri ‘**oligosakkarit öncül yapı**’ya protein veya lipid yapıdaki bir taşıyıcı molekülün bağlanması ile oluşur. Bu **oligosakkarit öncül yapı**, her birine özgü enzim olan glukoziltransferazların bir dizi reaksiyon zinciriyle oluşturduğu monosakkaridlerin birleşmesinden meydana gelir. ABO(H) antijenlerinde glikoproteinlerin proteinden oluşan aminoasit dizilimleri ise benzer olup kan grubu antijenlerindeki farklılaşmayı sağlayan, içerdikleri karbonhidrat yapıları ve onların değişken dizilimleridir.

ABO(H) antijenlerini oluşturan glikoproteinlerin karbonhidrat kısımları; N-asetil glukozaminin (*GlcNAc*) asparagin (*Asn*) azotuna amid bağıyla bağlanan çoklu dallanmış yapılar olan **N-glikanlar** ve N-asetil galaktozaminin (*GalNAc*) serin (*Ser*) ve treonin(*Thr*) hidroksil oksijenine bağlanan basit ya da kompleks bileşikler olan **O-glikanlar** olmak üzere ikiye ayrılır. ABO (H) antijenlerinin içerdiği sakkaridler, D-glukoz (*Glu*), D-galaktoz (*Gal*) [heksoz], N-asetil D-glukozamin (*GlcNAc*) ve N-asetil D-galaktozamin (*GalNAc*) adlı aminoşekerler ve L-fukozdur. (deoksiglukoz) (1,76,77).

Kan grubu antijenlerini oluşturan lipid yapılar olan glikosfingolipidler ise sfingosin ve yağ asidinden oluşmuş seramid yapısına değişken karbonhidratların eklenmesiyle meydana gelir. Glikosfingolipidler kan grubu antijenlerinin içerdikleri karbonhidrat zincirlerine göre **Lakto-seri**, **Globo-seri** ve **ganglio-seri** olmak üzere üç seride incelenir. Glikosfingolipid taşıyan ABO(H) antijenlerin her üç seriden karbonhidratı içeren tipleri bulunmakla beraber glikosfingolipid içeren ABO(H) ve Lewis antijenlerinin çoğu lakto-seriye aittir (78,79).

Bu **oligosakkarit öncül yapı** dört glukoz molekülünün ya lineer dizilimi ile bir form oluşturur veya daha kompleks yapılar oluşturacak şekilde dallanır. Tüm kan grubu antijenlerinde bulunan H maddesininin değişik konfigürasyonlarını oluşturan altı tip öncül yapı vardır. Bu çekirdek yapılar; galaktoz rezidülerinin glukoz, N-asetilglukoz ve galaktozaminle kurdukları bağlar göz önünde bulundurularak tiplendirilir. H maddesini oluşturan tüm oligosakkarid öncül yapıların fonksiyonu yoktur. (Tip 5 gibi) Mezoderm kökenli eritrositlerin yapısında ise tip 1 ve tip 2 oligosakkarid öncül yapıları bulunur ve zincire son olarak eklenen D-galaktoz ve N-asetilglukozamin bu antijenik farklılıktan sorumludur (78-81). Tüm oligosakkarid öncül yapı tipleri, içerdiği şeker yapıları ve dokulardaki dokulardaki dağılımı **Tablo 2.4.**'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4: Oligosakkarid öncül yapı tipleri ve dokulardaki dağılımı

Öncül Substrat (Periferik kor tipleri)	Yapı	Doku Dağılımı
Tip 1	Gal β 1-3GlcNAc β 1-R	Endodermal doku, salgı, plazma
Tip 2	Gal β 1-4GlcNAc β 1-R	Ektodermal ve mezodermal doku, eritrosit
Tip 3	Gal β 1-3GalNAc α 1-R	Değişken dokular
Tip 4	Gal β 1-3GalNAc β 1-R	Böbrek ve eritrosit üzerinde (glikolipid yapı)

2.4.3. ABO Grubu Sisteminde Glukoziltransferazlar

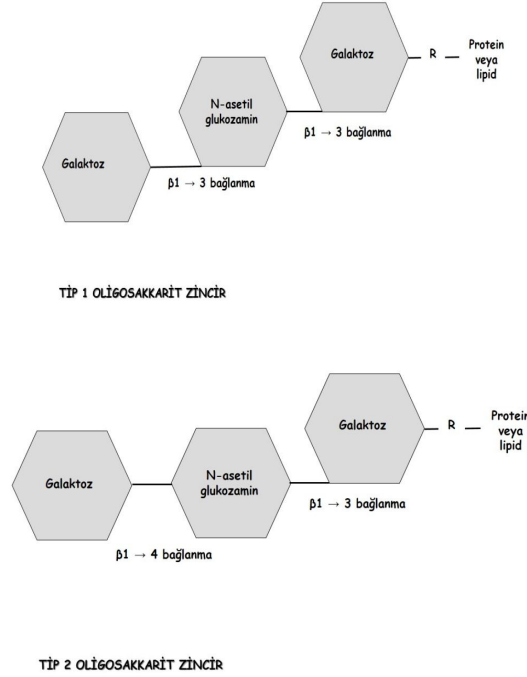
Glukoziltransferazlar; oligosakkarid, polisakkarid ve glikokonjugatların biyosentezinde rol alan büyük bir enzim ailesidir. CAZy (*Carbonhydrate Active enZyme*) veritabanında substrat/ürün kimyasına göre adlandırılmış 87 farklı glukoziltransferaz bulunur. Memelilere ait **Glukoziltransferaz A** (*3- α -N-asetilgalaktozaminiltransferaz/GTA*) ve **Glukoziltransferaz B** (*3- α -galaktoziltransferaz/GTB*), golgi aygıtı lümenine lokalize ve yapısında 354 aminoasit bulunduran tip II integral membran proteinlerindedir (82-84).

9. kromozomda bulunan ABO genleri tarafından kodlanan bu glukoziltransferaz enzimleri amino-terminal kısa sitoplazmik bir kuyruk, hidrofobik bir membran kısmı, proteaz duyarlı kısa bir bölge ve karboksi terminal geniş katalitik bir parçadan oluşur. Bu enzimler idrar, serum ve süt gibi vücut sıvılarında çözünmüş halde bulunur. Bu enzim H antijenik yapılarına bağlanan ‘**alıcı tanıma parçası**’ (*acceptor recognition domain*) ve UDP-GalNAc (*Üridin difosfat N-asetil galaktozamin*) ile UDP-Gal (*Üridin difosfat- Galaktoz*) gibi verici şekerleri tanıyan ‘**verici tanıma parçası**’ndan oluşan iki bağlanma bölgesi vardır. GTA ve GTB arasında dört aminoasitlik fark bulunur (1,85,86). Bu aminoasitlerden 266. ve 268. pozisyondakiler enzimin etkinliğini belirleyici olması sebebiyle ayrı bir önem taşır. UDP verici şekerleri seçiminde etkili olan 266.pozisyondaki Leu/Met aminoasit grubu, asetamido/hidroksil gruplarıyla ilişki kurarak UDP-GalNAc ile UDP-Gal ayrımını sağlar. UDP-GalNAc’ın büyük asetamido grubu GTA’nin 266.pozisyondaki lösin küçük parça ile uyumlu iken UDP-Gal’ın küçük hidroksil grubu GTB’nin 266.pozisyonundaki metioninin büyük kısmı ile uyumludur. GTA ve GTB kofaktör olarak manganez(Mn^{++}) kullanan enzimleridir. Glukoziltransferazlar ayrıca antijenik yapılar içermekte olup organ transplantasyonları sonrası bu enzimlere karşı organizmada antikor oluşumunu tetikleyebilmeleri nedeniyle ayrı bir klinik öneme sahiptir (87,88,89).

2.4.4. ABO(H) Biyosentezi

D-galaktozun 1. karbon molekülü ile N-asetilglukozaminin 3. karbon molekülü arasındaki bağlanma $\beta 1 \rightarrow 3$ bağlanma olarak tanımlanır ve tip 1 oligosakkarit zincir yapısı oluşur. D-galaktozun 1. karbon molekülü N-asetilglukozaminin 4. karbon molekülüne bağlanması ise $\beta 1 \rightarrow 4$ bağlanma olarak tanımlanır ve tip 2 oligosakkarit zincir yapısı oluşur. Tip 2 oligosakkarit zincir yapısı primer olarak eritrosit membranı

üzerinde bulunan glikolipid veya glikoproteinlerle ilişkili iken, tip 1 oligosakkarit zincir yapısı daha çok vücut sıvılarında bulunur (90). Vücut sekresyonlarında bulunan tip 1 oligosakkarid zincir yapısı ve eritrosit membranında bulunan Tip 2 oligosakkarid zincir yapısı Şekil-2.6'da gösterilmiştir.



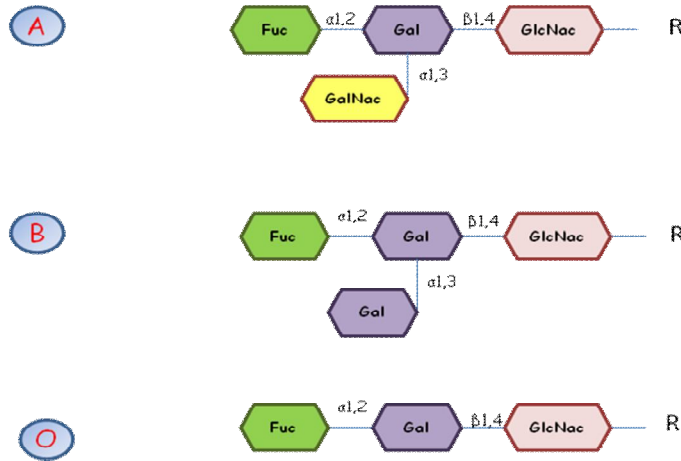
Şekil 2.6: Vücut sekresyonlarında bulunan tip 1 oligosakkarid zincir yapısı ve eritrosit membranında bulunan Tip 2 oligosakkarid zincir yapısı R. Molekülün geri kalan kısmı.

(Vengelen-Tyler V, Technical Manual, 12. Baskı, 1996, AABB'den modifiye edilerek)

Oligosakkarid öncül yapısındaki terminal galaktozun 2. karbon atomuna, GDP-l-fukoz vericisinden aldığı L-fukozun ABO genlerinden bağımsız 19.kromozomda bulunan **α -1,2 fukoziltransferaz** enzimi vasıtasıyla bağlanması sonucu H aktif oligosakkaridi meydana gelir. Bu nedenle bazı kaynaklarca ABO ve H ayrı kan grubu sistemleri olarak kabul edilebilmektedir (91-93) H aktif oligosakkaridinin fukoziltransferaz enzimatik reaksiyonu sonucu gelişen H maddesi A ve B aktif oligosakkaridlerin oluşumu için gerekli bir substrattır. ABO genlerinden bağımsız 19. kromozom gen ürünlerinden oluşan bu aktif H maddesi diğer antijenlerin üretimi amacıyla daha sonra 9. kromozomda bulunan ABO genlerinin ürünleri ile reaksiyona girerler.

A kan grubu bireylerde A alleli tarafından kodlanan 3- α -N asetil galaktozaminil-transferaz (*GTA*), UDP vericisinden aldığı N-asetilgalaktozamini (GalNac) H maddesinin fukozile galaktozil (Gal) residüsüne aktararak aktif A antijenini oluşturur. B kan grubu bireylerde B alleli tarafından kodlanan 3- α -galaktoziltransferaz (*GTB*) ise UDP vericisinden aldığı galaktozu H maddesinin fukozile galaktozil rezidüsüne aktarır ve aktif B antijenini oluşturur. Böylece *GTA*'ya sahip bireyler A kan grubu, *GTB* ye sahip bireyler B kan grubu, hem *GTA* hem *GTB*'ye sahip bireyler AB kan grubu olarak anılırken hiçbir transferi içermeyen bireyler O kan grubu olarak adlandırılır. Diğer bir deyişle O alleli aktif bir enzim üretmediğinden fukozile galaktoz rezidüsü değişmeden kalır ve aktif H antijenini eksprese eder (1,92,102).

Özetle; bir oligosakkaridin A antijenik aktivite gösterebilmesi için $\alpha 1 \rightarrow 2$ bağlantılı bir fukoz taşıyan galaktoz rezidüye $\alpha 1 \rightarrow 3$ bağlantılı bir terminal GalNac bulunması, B antijenik aktivite gösterebilmesi için ise $\alpha 1 \rightarrow 2$ bağlantılı bir fukoz taşıyan galaktoz rezidüye $\alpha 1 \rightarrow 3$ bağlantılı bir terminal Gal bulunması gerekir. Bu nedenle A antijeni için *GalNac*, B antijeni için ise *Gal* 'immunodominant şeker' olarak tanımlanır. A, B ve H(O) antijenlerini oluşturan aktif oligosakkaridlerin biyokimyasal yapısı Şekil-2.7'de şematize edilmiştir.



Şekil 2.7: A, B ve H(O) antijenlerini oluşturan aktif oligosakkaridlerin biyokimyasal yapısı

2.4.5. *H Antijeninin Oluşumu*

H antijeni; hemen hemen tüm bireylerin eritrositlerinde bulunan, A₁ ve B eritrositlere göre O ve A₂ eritrositlerde çok daha güçlü eksprese edilen bir antijen olup A ve B antijenlerinin biyosentetik prekürsörüdür.

H antijeninin oluşumunda H geninin kodladığı **α 2-L-fukoziltransferaz** (*H transferaz*, *FUT*) enzimi rol oynar. Bu enzim, L-fukoz molekülünü tip 1 veya tip 2 oligosakkarid zincire ekler. Tip 1 ve tip 2 oligosakkarid zincirin terminal ucunda bulunan galaktoza L-fukoz eklenmesi ile H-aktif oligosakkarit zincir oluşur. Burada zincire eklenen L-fukoz, oluşan molekülün spesifitesini sağladığı için H antijeninin ***immünodominant şekeri*** olarak adlandırılır (90).

FUT1 (H) ve ***FUT2 (Se)*** genleri 9.kromozomda bulunan ABO genlerinden bağımsız olarak 19. kromozomda kodlanır ve %70 sekans benzerliği mevcuttur. ***FUT1 (H)*** ve ***FUT2 (Se)*** adlı genlerin kodladığı iki ayrı α 1,2-fukoziltransferaz (α -2 *FUT1* ve α -2 *FUT2 transferaz*) enziminin katalizörlüğünde meydana gelen ürünler, değişik dokulardaki aktif H antijen yapısının oluşumunu sağlar. ***FUT1*** geni dört eksondan oluşmasına rağmen sadece ekson 4 tarafından fukoziltransferaz enzimi ürün olarak oluşur ve bu enzim Tip 2 H aktif oligosakkarid öncüle tip 1 'den daha yüksek afiniteyle bağlanarak reaksiyona girer. ***FUT2*** geni ise 2 ekson üretir ve ekson 2 'nin kodladığı enzim Tip 1 H aktif oligosakkarid öncülü ile reaksiyona girmeyi tercih eder (93-95) 19. kromozom üzerinde bulunan ***H*** geni ***Se*** lokusu ile yakından ilişkilidir. H lokusu iki önemli alleli kodlamaktadır: *H* ve *h*. H yüksek sıklıkta (%99,99'dan yüksek oranda) bir dominant allel iken *h* alleli düşük sıklıkta amorf bir alleldir.

Le Pendu ve ark.'nın sekretör ve non-sekretör bireylerin serumlarını karşılaştırmasına dayalı yaptığı çalışmalar sonucu farklı elektriksel hareket yeteneğinde ve farklı ısı inaktivasyon duyarlılığına sahip farklı genlerin kodladığı fukoziltransferazların olduğu ve bu enzimlerin her dokuda aktif olmadığı tespit edildi.(95) Mezoderm kökenli eritrositlerdeki H antijenlerinin sentezlenmesinden sorumlu enzim *FUT1* geninin ürünü olan fukoziltransferaz olup bu enzim vücut salgılarının üretildiği endoderm kökenli dokularda aktif değildir. Endoderm dokularda *FUT2* geni aktif olup H sekresyonu *FUT2* geni tarafından kontrol edilir.

FUT2 geni H sekresyonundan sorumlu gen olmasına rağmen bazı ırklarda çeşitli mutasyonlar sonucu nonsekretör ya da parsiyel sekretör fenotipe yol açabilir, kısaca inaktive edici mutasyonlar siktir (1,96,97). Örneğin; FUT2 geninin nonsekretör olan *se*⁴²⁸ alleli Avrupa kökenli bireylerde % 43-52 sıklıkta; Afrika kökenli bireylerde % 22-47 sıklıkta olup 428 G>A nonsense mutasyonu sonucu triptofan 143 kodonunun sonlanma kodonuna dönüştürerek translasyonun durmasına yol açar ve Doğu Asya kökenli bireylerde nadirdir. Bu mutasyon beyaz ırkta en sık rastlanan inaktive edici FUT2 gen mutasyonudur (98,99). *se*³⁵⁸ alleli ise doğu Asya kökenli bireylerde % 44 sıklıkta görülmekle beraber Avrupa ve Afrika kökenli bireylerde nadir görülür. Bu allelin kodladığı gen mutasyonu sonucu (358 A>T) 129. kodonun izolösün yerine fenilalanin kodlaması ile 5 kat daha az aktif enzim üretilir; yani parsiyel fenotip gözlenir. FUT2 geninin nonsekretör ya da parsiyel sekretör fenotiplerin oluşumuna yol açan delesyon, nokta ya da nonsense mutasyonun geliştiği günümüzde on değişik allel çifti bulunur ve bu alleller ırklar arası genetik polimorfizmden sorumludur (98,99,100). ABO kan grubu sistemi ile ilişkili enzim ve immunodominant şekerler **Tablo-2.5**'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5: ABO kan grubu sistemi ile ilişkili enzim ve immunodominant şekerler

Gen	Enzim	Substrat	İmmüdominant Şeker	Ürün
H	α 2-L-fukoziltransferaz (H transferaz)	oligosakkarit öncül yapı	L-fukoz	H maddesi
A	α 3-N-asetil galaktozamil transferaz (A transferaz)	H maddesi	N-asetil galaktozamin	A maddesi
B	α 3-D-galaktozil transferaz (B transferaz)	H maddesi	D-galaktoz	B maddesi

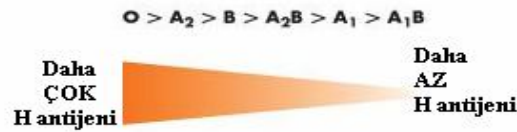
2.4.6. A ve B Antijenlerinin Oluşumu

ABO genlerinin 9.kromozomda ABO lokusunda A,B ve O alleri olmak üzere 3 allel tarafından kodlanan; A, B ve H antijenlerinin sentezini sağlayan glukoziltransferazları üreterek indirekt olarak A,B ve H antijenlerinin biyosentezini sağladığı önceki bölümlerde detaylı olarak anlatılmıştır. A alleli H maddesine N-asetil galaktozamin şekerini aktaran α 3-N-asetil galaktozamin transferaz (A transferaz/ GTA) enzimini; B alleli ise H maddesine D-galaktoz grubunu ekleyen α 3-D-galaktozil

transferaz (B transferaz/GTB) enzimini kodlar. A ve B antijenlerinin en küçük tanımlayıcı epitoplari sırası ile A antijeni için *GalNAc3(Fuca2)Gal-R* ve B antijeni için *Gala3(Fuca2)Gal-R*'dir. Dikkatli bakıldığında; A ve B antijeninin sadece terminal monosakkaridlerinin farklı olduğu görülür. İşte, A ve B kan grubuna sahip bireylerdeki bu A ve B-transferazlar (*GTA* ve *GTB*); N-asetilgalaktozamin (*GalNAc*) ve galaktozdan (*Gal*) oluşan terminal monosakkaridlerin UDP-vericilerden prekürsör glikan olan H maddesine transferini sağlayan enzimlerdir.

O allelinin ürününün enzimatik olarak inaktif olması nedeniyle işlevsel olmadığı düşünülmektedir. O grubu eritrositlerde H maddesinde ne bir D-galaktoz ne de bir N-asetil galaktozamin grubu vardır. Bunun sonucunda O grubu eritrositler üzerinde A ve B antijenleri bulunmaz ama O grubu eritrositler H antijeni bakımından zengindirler. O grubu bir yetişkinde her bir eritrosit hücresi için 1.7 milyon H antijeni bulunmaktadır.

O grubu bireylerde H antijeni A veya B antijenine dönüştürülmeden kalır ve güçlü bir şekilde eksprese edilir. A₁ ve B kan grubu bireylerde H antijenlerinin büyük bir bölümü A ve B antijenine dönüştürülürken, A₁ bireylere göre daha düşük A- transferaz aktivitesi bulunan A₂ kan grubuna sahip bireylerde ise çoğu H aktif yapılar dönüştürülmeden kalır. Bu nedenle O ve A₂ kan grubuna sahip bireylerde daha güçlü H antijen ekspresyonu mevcuttur (1,100,102). ABO kan grubu sistemine ait kan grubu antijenlerinin taşıdığı H antijeni miktarları büyükten küçüğe sıralanarak **Şekil-2.8**'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8: ABO kan grubu sistemine ait kan grubu antijenlerinin taşıdığı H antijeni miktarları büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır.

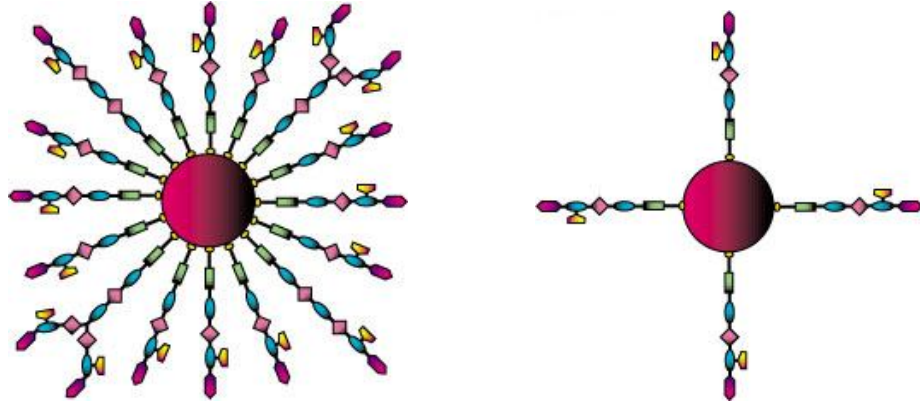
2.4.7. ABO Antijenlerinin Gelişimi

ABO antijenleri intrauterin dönemde ilk 5. ve 6. gestasyon haftasında gözlenebilmektedir. Bir yenidoğanda yetiškene oranla eritrosit başına daha az sayıda antijen görülür. Örneğın bir yetiškinde bir eritrosit hücresi üzerinde 610.000-830.000 B antijeni eksprese edilirken bir yenidoğan eritrositi üzerinde ancak 200.000-320.000 B antijeni bulunmaktadır. Yenidoğanlarda azalmış antijen ekspresyonuna ek olarak yenidoğanların eritrositleri üzerindeki antijen yapısı da yetişkin eritrositleri üzerindeki antijen yapısından farklı olmaktadır. Bu nedenle kord kanında ABO antijenleri daha zayıf eksprese olmakta ve ABO kan gruplama testlerinde daha zayıf reaksiyonlar vermektedir. Antijen gelişiminin yetişkin bireyin düzeyine erişmesi yavaş gelişmekte ve yaklaşık olarak 2-4 yaş seviyesinde olmaktadır.

2.4.8. ABO Alt grupları

ABO fenotipleri kategorilere veya alt gruplara ayrılabilir. Alt grupların eritrosit membranı üzerinde eksprese edilen antijen miktarlarının değışkenliğı antijen ekspresyonunda kantitatif farklılığa yol açar. Ayrıca antijen ekspresyonunun kalitatif olarak farklılık gösterdiği yönünde teoriler de öne sürölmektedir. Bazı altgruplar yüksek oranda dallı, kompleks antijenik yapılar taşırken bazıları basit antijenik yapılara sahip olabilirler.

A fenotipi iki büyük alt gruba ayrılır: A_1 ve A_2 . Sırasıyla A^1 ve A^2 genleri tarafından kodlanan bu glukoziltransferazların H maddesinin A antijenine dönüştürme yetenekleri farklıdır. A^1 geni tarafından kodlanan A kan grubu bireylerin % 80'inde A_1 fenotipi görölmekte olup A_1 antijenleri yüksek oranda dallı ve düz oligosakkarit zincirler taşır. A_2 fenotipi ise A^2 geni tarafından kodlanan A kan grubu bireylerin % 20'sinde bulunan bir fenotiptir. A_2 fenotipi kişiler A_1 fenotipi kişilere göre daha az sayıda A antijeni taşırlar (103). Bu fenotipteki oligosakkarit zincirler daha çok düz formlardadır. **Şekil-2.9'**da A_1 ve A_2 fenotipinde gözlenen oligosakkarid zincirlerin yapısı gösterilmiştir. Bir alloantikör, anti- A_1 ; A_2 fenotipindeki bireylerde % 1 ile % 8 oranında ve A_2B bireylerde % 22 ile % 35 oranında bulunur.



Şekil 2.9: A₁ (sol) ve A₂ (sağ) fenotipinde gözlenen oligosakkarid zincirlerinin yapısı

Rutin ABO fenotipleme testlerinde ticari olarak hazır bulunan anti-A antikorları hem A₁ hem de A₂ hücreleri ile aglütine olurlar. Bu nedenle A₁ ve A₂ fenotipini ayırmak için *Dolichos biflorus* lektin isimli bir ‘reagen’ kan gruplama testlerinde kullanılmaktadır. Bu lektin *Dolichos biflorus* bitkisinden çekirdeklerinden ekstrakte edilir ve anti-A₁ spesifitesine sahiptir. *Dolichos biflorus* lektin (anti-A₁ lektin) A₁ fenotipindeki eritrosit hücrelerini aglütine ederken A₂ hücreleri aglütine etmez. Transfüzyon için A₁ ve A₂ fenotiplerini ayırt etmek gerekmediği için Anti-A₁ lektin rutin kan gruplama testleri sırasında donör ve hasta kanlarına rutin olarak uygulanmaz. A₁ ve A₂ dışında anti-A ve poliklonal insan anti-A,B antikorları ile verdikleri reaksiyona ve anti-A₁ antikorları varlığına göre sınıflandırılmış A alt grupları da bulunur: A_{int}, A₃, A_x, A_m, A_{el} ve A_{bantu} gibi. B kan grubu için tanımlanmış alt gruplar daha nadirdir. Bu sınıflandırma anti-B antikorları ile girdikleri reaksiyona göre yapılmaktadır. B₃, B_x, B_m, B_h gibi (104).

2.4.9. ABO Kan Grubu Sıklığı

Kan grubu antijenlerinin tanımlanmasından bu yana tüm dünyada milyonlarca insana ABO kan grubu tayini yapılmış olup kan grubu fenotipleri belirlenmiştir. 1976 yılında Maurant ve ark.’nın yayımladığı makale, çeşitli ülkelerde 15 milyondan fazla insanda uygulanan kan gruplama test sonuçlarını içermesiyle dünyadaki ABO kan grubu sıklığını yansıtan o dönem için en kapsamlı çalışmalardan biridir (105).

Kuzey ve Güney Amerika, orta Afrika ve Avustralya’da O kan grubu fenotip sıklığı % 70’in üstünde olmasına rağmen Avrupa’nın çoğu bölgesi ile Asya’da bu kadar

yüksek oranda gözlenmemektedir. Avrupa'ya göçlerin yaşanmasından önce Güney ve Orta Amerika yerlilerinin tamamına yakınının O kan grubuna sahip olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 yıl süresince yapılan bir çalışmada; ABO kan grubu dağılımı sırası ile O kan grubu için % 46,6; A kan grubu için % 37,1, B kan grubu için % 12,2 ve AB kan grubu için % 4,1 olarak bulunmuştur (106).

Özellikle İskandinavya ve orta Avrupa başta olmak üzere Avrupa popülasyonunda A kan grubu sıklığı yüksek olup % 25-55 arasında değişmektedir. Bu oran Güney Avustralyalı Aborjinler'de % 45 ve bazı yerli Amerikan kabilelerinde % 35'tir. A₂ alt grubu ise Avrupa, Yakın Doğu ve Afrika'da görülürken dünyanın geri kalan yerli popülasyonunda görülmez. B kan grubu sıklığının en yüksek olduğu yer Orta Asya olup % 20-30 oranında görülür. Avrupa'daki B kan grubu sıklığı ise doğu Avrupa'da % 15 civarında iken Hollanda, İspanya, Fransa ve Portekiz'de % 5 civarındadır (107,108).

Ülkemizde yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri, 2010 yılında Türk Kızılayı'nın 2.207.583 kişiden oluşan kan bankası donörlerinde yapılmış çalışma olup; ABO ve Rh D oranları A kan grubu için % 42,30; O kan grubu için % 33,80; B kan grubu için % 16,26 ve AB kan grubu için %7,63 olarak bulunmuştur (2,211).

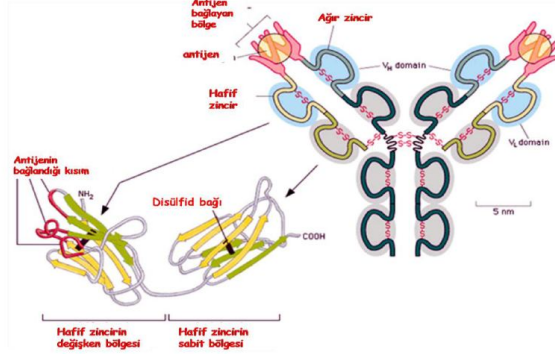
2.5. İZOHEMAGLUTİNİNLER

2.5.1. İmmünglobulinlerin Yapısı

Plazma hücreleri tarafından üretilen; çeşitli doku ve mukozal bölgeler ile kan dolaşımında bulunan ve glikoprotein yapısındaki antijenik yapılara bağlanma özelliği gösteren moleküllere '*Antikor*' adı verilir. Antikorlar humoral immunitenin en etkin parçasıdır ve immun sistem, ileri derecede özgülüğü olan birçok antikor üretebilme potansiyeline sahiptir. Antikor aktivitesi gösteren, protein elektroforezinde çoğunlukla gammaglobulin fraksiyonunda yer alan ve immunolojik etkin maddelere ise '*İmmünglobulin*' adı verilir.

Moleküllerin içerdiği karbonhidrat miktarı, molekül ağırlıkları, amino asit yapıları, elektroforetik göç süreleri ve taşıdıkları H(=ağır) polipeptid zinciri tipi özelliklerine göre immünglobulinler İmmünglobulin G (*IgG*), İmmünglobulin A (*IgA*), İmmünglobulin M (*IgM*), İmmünglobulin D (*IgD*) ve İmmünglobulin E (*IgE*) olmak

üzere beş ayrı grupta incelenir. **Şekil-2.10**'da İmmünglobulin G'nin şematik yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.10: İmmünglobulin G'nin şematik yapısı

Protein (% 90) ve karbonhidrattan (% 10) oluşan glikoprotein yapısındaki immünglobulinlerin iki adet ağır ve iki adet hafif zincir olmak üzere dört adet peptid zincirinden oluşan ve immünglobulin temel yapısını oluşturan heterodimerik yapıya 'Monomer' adı verilir. Molekül ağırlığı daha az olan, k (kappa) ve l (lambda) olmak üzere iki alt tipi olan yapı 'Hafif zincir (*L zinciri-Light Chain*)'; molekül ağırlığı daha fazla olan ve beş alt gruba ayrılan yapı ise 'Ağır zincir (*H zinciri-Heavy Chain*)' olarak adlandırılır. H ve L zincirlerinde her polipeptid zincirinde olduğu gibi NH₂ ile sonlanan bir '*aminoterminal uç*' ve COOH ile sonlanan '*karboksiterminal uç*' bulunur. İmmünglobulin molekülünde Y harfinin iki kolunun uç kısımları aminoterminal uçlardır ve antijenler bu kısımlara bağlanır. H ve L zincirlerinin aminoterminal uca yakın olan kısımlarındaki aminoasitlerin diziliş sırası değişebilir özellikte olduğundan bu bölgelere '**V Bölgesi** (*Variable/Değişken*)' adı verilir. Bu değişken kısımlar immünglobulin molekülünün (yani antikorun) oluşumuna neden olan antijen molekülüne uyacak özellikte sentezlenirler. Polipeptid zincirlerinin geri kalan kısımlarında değişkenlik görülmediğinden bu kısımlara '**C bölgesi** (*Constant/Değişmez*)' adı verilir. İmmünglobulinlerin disülfid bağları vasıtasıyla kendi üzerinde katlanıp kangal şeklinde kıvrım yapmasıyla '**İmmünglobulin domenleri** (*İmmunoglobulin Domains*)' oluşur ve bu domenler immünglobulin fonksiyonlarını belirler. Hafif zincirdeki (*VL*) ve ağır zincirdeki değişken bölgeler (*VH*) '**V domenleri**'ni; hafif zincirdeki (*CL*) ve ağır zincirdeki değişmez bölgeler (*CH1, CH2 ve CH3*) ise '**C Domenleri**'ni oluşturur. (108,109).

Sağlıklı bir insanın serumundaki immunglobulinlerin yaklaşık % 80'i IgG₁ yapısındadır. Molekül ağırlığı yaklaşık 150-170 kDa olan Ig G dört sınıfa ayrılır ve en fazla bulunan Ig G₁'dir (% 68). Bunu sırası ile Ig G₂ (% 20), Ig G₃ (% 8) ve Ig G₄ (% 4) izler. IgG₁, IgG₃ ve IgG₄ plasentayı geçebilen tek antikor sınıfıdır. Gebeliğin 3-4. aylarından itibaren fetusa geçmeye başlar. Bebekte doğum esnasında en yüksek seviyeye ulaşır, 2-3 ay sonra bebekteki anneye ait Ig G titresi en aza iner. Ig G₃ komplemanı klasik yoldan aktive ederken Ig G₁ ve Ig G₃ FcR'ye en yüksek afinite ile bağlanan alt tiplerdir. Ig M immunglobulinler ise genellikle pentamer yapısında olup tüm immunglobulinlerin % 6-8'ini oluşturur. Molekül ağırlığı pentamer yapısından dolayı 900 kDa olup komplemanı çok iyi bağlar.

2.5.2. ABO Kan Grubu Antikorları (İzohemaglutininler)

Eritrosit yüzeyinde bulunan antijenik yapılara karşı plazmada oluşan antikorlar (aglutinin) antijen-antikor reaksiyonu ile birbirine bağlanırlar. Yüzeyi antikorla kaplı eritrositlerin antijenik yapılarının diğer eritrositler antikorları ile hücreler arası köprüleşme ile meydana gelen kümeleşmeye '**Hemaglütinasyon**' adı verilir.

ABO kan grubu sistemine göre; bireyler eritrosit yüzeylerinde mevcut olmayan antijenlere karşı serumlarında antikor taşırlar ve bu antikorlar '**İzohemaglutininler**' olarak tanımlanır. Eritrosit yüzeylerinde A aglutinojeni içeren bireylerin serumlarında Anti-B izohemaglutininini ve B aglutinojeni içeren bireylerin serumlarında Anti-A izohemaglutininini bulunur. O kan grubuna sahip bireylerin eritrositlerinde A ve B aglutinojeni yoktur; dolayısıyla bu bireylerin serumlarında Anti-A ve Anti B izohemaglutininleri bulunur. AB kan grubuna sahip bireylerin ise eritrosit yüzeyinde her iki aglutinojenin bulunması sebebiyle serumlarında Anti-A ve Anti-B izohemaglutininleri bulunmaz. Yenidoğanlar hariç bu kuralın istisnaları nadirdir.

Kan grubu antijenlerine karşı üretilen bu antikorlar '**doğal ve immun antikorlar**' olmak üzere iki grupta incelenir. **Doğal antikorlar**, herhangi bir yabancı eritrosit ile karşılaşma gerektirmeksizin doğumdan sonraki dönemde karbonhidrat yapıdaki antijenlere karşı gelişen IgM yapısındaki antikorlardır. Örneğin ABO kan grubu sisteminde karbonhidrat yapıdaki antijenlere karşı gelişen IgM tipi Anti-A ve Anti-B izohemaglutininleri bulunur. Bu antikorların çoğunun; eritrosit yüzeylerindeki antijen

epitopları ile benzer epitoplar içeren ve yaşadığımız mikroçevrede bulunan antijenlerle karşılaşma sonucu geliştiği saptanmıştır. Örneğin; Anti-A antikorunun influenza virus epitoplarının A antijeninin α -D-N-asetilgalaktozamini ile Anti- B antikorunun ise E.coli gibi gram negatif bakterilerin B antijeninin α -D-galaktoz yapısı ile çapraz reaksiyonu sonucu geliştiği ve çevresel faktörlerin edinsel antikor üretimini etkilediği düşünülmektedir (110,111,112). **İmmun antikorlar** ise bireyin yabancı eritrositler ile karşılaşması sonrası protein yapıdaki eritrosit antijenlerine karşı geliştirdiği Ig G türündeki antikorlardır. Bu tür antikorların plasentadan geçebilmeleri ve geç hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına yol açması kan bankacılığı açısından önem teşkil eder. Ancak immün antikorlar yalnızca protein yapıdaki antijenlere karşı değil ABO sistemi dışında karbonhidrat yapıdaki antijenlerle karşılaşma sonucu da gelişebilir ve bu tür immün antikorlar genellikle IgM yapısında olurlar (1,22,113).

İlk tanımlandığında bu antikorların doğumdan önce sentezlenen ve doğumda mevcut Ig M ve Ig G orjinli antikorlar olduğu öne sürüldü. Ancak sonradan yapılan araştırmalarla; insan vücudunun solunum-gastrointestinal sistem dokusu ve ürettiği salgılardaki A ve B karbonhidrat yapıdaki antijen epitoplarının bakteri, parazit gibi çeşitli mikroorganizmalar ile bazı bitkilerin (polen,..) antijenik epitoplarıyla benzer olduğu; dolayısıyla çevresel faktörlerin katkısıyla bu antikorların bir kısmının doğum sonrası kazanıldığı anlaşıldı (1,114). 1959'da Georg F.Springer ve ark.'nın insan eritrositlerine karşı gelişen Anti-B aglütininin orijini hakkında tavuklarla yaptığı kanıta dayalı çalışma bu teoriyi destekledi. Bu çalışmada; aynı diyet ile beslenen ve aynı kuluçka yöntemleri ile üretilen ancak kontamine çevrede büyüyen tavukların antikor geliştirdiği ancak diğerlerinin bu yeteneğinin olmadığı, ayrıca süt çocuklarının zayıflatılmış Escherichia coli O 86 ile kontamine edilmiş yumurtalar ile beslenmesinin Anti-B aktivitesini stimule ettiği tespit edildi (115-117). Diğer bir çalışmada ise parenteral beslenen konjenital immün defektli A kan grubuna sahip üç çocuğun kan immunglobulin düzeylerinin normal olmasına rağmen beklenen Anti-B izohemaglutininini üretemediği gözlemlendi Böylelikle; enteral beslenme sonucu normal gastrointestinal mikroorganizmalar ile temas olmadığında ABO kan grubu antikorlarının düşük seviyede üretildiği üzerinden diyet ve mikroçevrenin antikor oluşumunu etkilediği kanıtlanmıştır (118). Ayrıca 2007 yılında ise Mazda ve ark.'nın yayınladığı çalışma da 1986-2001 yılları arasındaki Japon kan donörlerinin Anti-A ve

Anti-B izohemaglutinin titrelerinin değişen beslenme koşulları ve çevresel faktörlerden etkilendiğini vurgulamıştır (119,120).

Bireylerin serumlarında beklenen izohemaglutininlerin bulunmaması 12.000 erişkin bireyde bir görülmektedir (1,120,121). A ve B antijeninin zayıf bir alt gruba ait olması, kimerizm, hipogammaglobulinemi, ileri yaş ve çok nadiren de aglutininlerin nedeni bilinmeyen şekilde kaybı bu antikorların serumda saptanamamasının sebepleridir (122-124).

Yenidoğanlarda ABO izohemaglutininleri; genellikle plasenta yoluyla geçen maternal kökenli Ig G tipi antikorlar olup nadiren fetus kaynaklı Ig M tipi antikorlar gelişebilir. Shaikh ve ark.'nın 1309 yenidoğanda yaptığı retrospektif çalışmaya göre; ciddi fatal hemolitik reaksiyona yol açabilen maternal izohemaglutininler yenidoğanların % 6,4'ünde saptandığı ve yenidoğan dolaşımındaki maternal izohemaglutininlerin hayatın ilk ayı içinde temizlendiği belirlemiştir (125). Genellikle ABO aglutininleri postnatal 3.ayda saptanmaya başlar ve titreleri yaş ile gittikçe artarak 5 -10 yaşları arasında erişkin düzeye ulaşır (1,119).

ABO kan grubu izohemaglutininleri çoğunlukla IgM yapısında olup, Ig G veya Ig A yapısında da olabilir. Bazı bireyler serumlarında her üç antikorunu birden içerebilir. Önceden yabancı eritrositlerle karşılaşması olmamış bireylerde Anti-A ve Anti-B izohemaglutininlerin çoğu Ig M yapısındadır. Bu Ig M yapısındaki antikorlar plasentadan fetal dolaşıma geçemezler ve en iyi oda ısısı veya daha düşük ısılarda reaksiyona girerler. Yapılan bir çalışmada, donör bağışıklık kazandırma programı çerçevesinde A ve B kan grubu antijenlerine sahip bireylerde immunizasyon öncesi bazı Ig G tipi Anti-A ve Anti-B izohemaglutininlerin olduğu ve stimulasyon sonrası artan titrelerde Ig G tipi antikor üretildiği saptandı. Bu bireylerde immunizasyon öncesi bulunmayan IgA tipi izohemaglutininlerin ise immunizasyon sonrası tüm bireylerin serumlarında bulunduğu gözlemlendi (126). Ig G tipi antikorların alt gruplarına bakıldığında; Anti-A ve Anti-B izohemaglutininlerinin çoğunun Ig G₁ ve Ig G₂ alt tipinde olduğu, Ig G₃ ve Ig G₄ alt tiplerin ise minör rol oynadığı bilinmektedir (127-129). Kan grubu antijenlerine karşı gelişen Ig M, Ig G ve Ig A tipi izohemaglutininlerin özellikleri aşağıdaki **Tablo-2.6**'da listelenmiştir.

Tablo 2.6: İzohemaglutininlerin tipleri ve özellikleri

<i>Özellik</i>	<i>IgM</i>	<i>IgG</i>	<i>IgA</i>
Non-immünize donör serumu	Var	Bazen	Nadiren
İmmünize olmuş donör serumu	Var	Genellikle	Genellikle
Eritrositleri aglütinasyon yeteneği	Var	Var	Var
Serumdaki aglütinasyonu güçlendirme gerekliliği	Hayır	Evet	Evet
Hemolitik özellik	Evet	Evet	Hayır
Komplemana bağlanma	Evet	Evet	Hayır
Antiglobulin (AHG) testi ile titre artışı	Hayır	Evet	Evet
Sekretuar tükürük veya saflaştırılmış glikoprotein inhibisyonu	Evet kolay	Zayıf	Evet IgM'den daha kolay
Optimum ısı	4 °C	4 - 37 °C	Bilinmiyor
2-ME veya DDT tarafından inaktivasyon	Evet	Hayır	Kısmen
56 °C'ye kadar ısıtma ile inaktivasyon	Evet	Hayır	Hayır
Kolostrumda bulunma	Bazen	Hayır	Evet

2-ME:2-Merkaptoetanol; DTT: Ditiotretrol

Anti-A ve Anti-B izohemaglutininleri; bireylerin serumları dışında tükürük, süt, göz yaşı, servikal sekresyonlar ve intrakistik salgılar gibi çeşitli vücut salgılarında mevcut olup çoğunlukla IgA yapısındalardır. Ayrıca bu tür sekresyonlarda bulunan izohemaglutininler O kan grubu bireylerde diğer kan gruplarına göre daha aktif rol oynarlar (130-133).

ANTI-A

Anti-A izohemaglutinini; B kan grubu bireylerin A antijenik yapısına benzer çevresel ajanlar ile karşılaşması sonucu gelişir ve hem A hem AB kan grubu bireylerin eritrositlerinin aglütinasyonuna yol açar. Bu antikorların çoğu Ig M yapısında olup daha az oranda sırası ile Ig G ve IgA yapısında antikorlar da bulunur. Anti-A, salin ile süspanse edilen eritrosit süspanسیونlarını aglutine eder ve kolaylıkla kompleman sistemini aktive etme yeteneğindedir. A antijeni taşıyan eritrositler bu antikorla hızlıca reaksiyona girerek intravaskuler olarak eritrositleri yıkabilir.

Anti-A izohemaglutinini; **anti-A₁** ve **anti-A_{common}** olmak üzere iki fonksiyonel alt gruba ayrılır: **Anti-A₁** sadece A₁ antijeni içeren eritrositler ile reaksiyona girerken **Anti-A_{common}** hem A₁ hem A₂ antijeni içeren eritrositler ile reaksiyona girer. A kan grubuna sahip bireylerin yaklaşık % 80'i A₁, % 20'si ise A₂ sub grubuna sahiptir ve en sık görülen bu iki subgruptur. Diğer subgruplar daha zayıf reaksiyon göstermekle birlikte oldukça nadir görülür. Anti-A₁ aynı zamanda A₂ ve A₂B bireylerde bulunmakta olup A₁ ve A₂ hücreleri birbirinden ayırmak için kullanılmaktadır.

ANTI-B

A grubu insanların serumunda bulunan bu antikor tüm B grubu ve AB grubu bireylerin eritrositlerini aglütine eder. Anti-B tıpkı anti-A gibi eritrosit stimülasyonu olmadan daha çok Ig M formunda bulunur, az bir komponenti de Ig G ve Ig A olarak bulunur. Bu antikorun immün formu anti-A antikorunun immün formu ile aynı özelliktedir. Bu antikor salinle süspansiyon edilmiş eritrositleri aglütine ederek kompleman sisteminin aktivasyonuna ve eritrositleri intravasküler hemolizine yol açabilir.

ANTI A₁B

O grubu bireylerin serumlarında Anti-A₁B diye bilinen ve hem A hem de B eritrositlerle aglütine olan bir antikor bulunur. Daha çok Ig G formunda az oranda Ig M veya Ig A olarak bulunur. Anti-A₁B antikorunun Ig G formu daha çok A veya B antijeni ile sensitize olmuş O grubu kişilerin serumlarında gözlenir. O grubu annelerin serumunda görülen Ig G tipi anti-A₁B antikoru A veya B grubu fetus kaynaklıdır. Daha çok anti- A₁B antikorunun Ig G tipi antikorları nedeniyle bebeklerde YDHH gelişebilir. Burada sorumlu antikorlar; anti-A Ig G veya anti-B Ig G ya da tek başına anti-A₁B kaynaklı olabilir. Bu bir yenidoğanın kan örneğinin ABO uyumsuzluğu açısından test edildiğinde akılda tutulması gereken bir noktadır. Bu durumdaki yenidoğanların eritrositleri üzerinde çoğunlukla anti-A₁B antikorları bulunur.

2.5.3. Lektinler

İnsan eritrositlerinin glikoprotein yapıları ile reaksiyona girerek hemaglutinasyona yol açabilen çeşitli hayvan türlerinin salgılarında ve bitki ekstraktlarında (fitohemaglutinin) bulunan karbonhidrat bağlayıcı proteinlere '**Lektin**' adı verilir. Lektinler ilk defa Goldstein ve ark.'nın insan eritrositlerini aglütine eden çeşitli bitki ekstraktlarını keşfetmesiyle tanımlanmıştır (134-136). Lektinlerin aglütinasyon aktivitesi

monosakkarid gibi basit şekerler tarafından inhibe edilebilir. Bunun sebebi, eritrositlerin yüzeyine bağlanan monosakkaridlerin lektinin bağlanmasını engellemesidir. A, B ve H antijenlerine karşı günümüze kadar tanımlanmış sayısız lektin mevcuttur.

Dolichos biflorus (Hindistan kökenli bir baklagil), A kan grubuna sahip bireylerin antijenik yapısında bulunan N-asetil galaktozamine (*GalNAc*) spesifik olarak bağlanabilen ve Anti-A aktivitesi gösteren bir fitohemaglütinindir (137). Günümüzde kan grubu tayininde kullanılan önemli bir reajan olmasının başlıca nedeni, hem A₁ hem A₂ içeren eritrositlere bağlanarak subgrup ve zayıf fenotiplerin belirlenmesini sağlayabilmesidir. B kan grubuna sahip bireylerin antijenik yapısında bulunan galaktoza spesifik olarak bağlanabilen ve Anti-B aktivitesi gösteren lektinlerin sayısı daha azdır (138). Tek bir lektinin birden fazla antijenik yapısı bulunan eritrositlerle yarışmaya girmesi sonucu A ve B antijenik yapısı gösteren insan eritrositleri ile reaksiyona giren bazı lektinlerin, O kan grubuna sahip bireylerin eritrositleri ile reaksiyona girmediği gözlenmiştir.

Ulex europaeus, Anti-H aktivitesi gösteren, L-fukoz (L-Fuc) ve N-asetilglukozamine (*GlcNAc*) spesifik olarak bağlanabilen iki formu bulunan bir fitohemaglütinindir ve daha çok H sekresyonlarını ayrıntılı belirlemede kullanılır (139).

Özetle lektinler; doğada bulunan bitki ve hayvan türlerinden elde edilen ve kan grubu tayini için yapılan immunoematolojik testlerde reajan (reagent) kullanılan süspanse izohemaglütininlerdir.

2.6. İZOHEMAGLUTİNİNLERİN TRANSFÜZYON VE TRANSPLANTASYON TIBBINDAKİ YERİ

2.6.1. Transfüzyon Tıbbının Tarihçesi

Kan transfüzyonu; kan ve kan ürünlerinin bireyin dolaşımına verilmesi olup bir çeşit doku transplantasyonudur. Kan transfüzyonu ilk kez 15-16. yüzyılda genç bireylerin kanının yaşlılık ve güçsüzlüğün önüne geçebileceği inancı ile uygulanmaya başlandı. 1492 yılında Papa 8. İnnocent'a gençleştirme amacıyla üç çocuğun kanı transfüze edilmiş olup çocuklar ve Papa yaşamını kaybetmiştir. Bu olay; tarihte kayıt altına alınmış ilk hemolitik kan transfüzyon reaksiyonu olarak bilinmektedir.

1628 yılında Wiliam Harvey'in kan dolaşımını tanımlaması ile çalışmalar hız kazandı. 1665 yılında Richard Lower tarafından önce köpekten köpeğe ilk başarılı kan transfüzyonu uygulandı ve sonrasında hayvandan insana transfüzyon denemeleri başladı. 1667 yılında Jean Baptiste Denis, koyundan insana ilk başarılı kan transfüzyonunu bildirdi. Ardından yapılan kan transfüzyonlarının birçoğunun ölümle sonuçlanması nedeniyle Paris Tabipler Odası tarafından transfüzyon uygulamalarının kanun dışı olduğu kabul edildi ve transfüzyon hakkında çalışmalar uzun yıllar askıya alındı. 1795 yılında ilk kez insan kanı nakli Amerikalı Dr. Philip Syng Physick tarafından uygulandı; böylelikle ilk homolog kan transfüzyonu gerçekleşmiş oldu (140).

1900-1901 yıllarında Karl Landsteiner'in farklı insanlardan aldığı kan örneklerini karşılaştırarak antijen antikor reaksiyonlarını gözlemlemesi hem günümüzde uygulanan immunoematolojik testlerin gelişimine olanak sağladı hem de ABO kan grubu sistemini tanımlaması ve yaptığı çalışmalar günümüzdeki adıyla immunhemolitik transfüzyon reaksiyonlarının patogenezinin anlaşılmasına ışık tuttu (55,56,141)

1915 yılında Richard Lewisohn bir kan pıhtı önleyicisi olan sodyum sitrat'ın kan nakillerinde kullanılmasını önerdi ve % 0,2 lik sodyum sitrat'ın antikoagülan olarak etkin ve toksik olmadığını gösteren dört yıllık çalışmasını yayımlayarak kan bankacılığının temellerini atmış oldu (142,143).

Dünyada ilk kan bankası İngiltere Kızılhaç sekreteri Percy Oliver tarafından kuruldu. 1935'de Roma'da yapılan ilk **ISBT** (*Uluslararası Kan Transfüzyon Derneği*) kongresinde bu kan bankası, güvenli ve 24 saat hizmet veren ilk kan bankası olarak onaylandı. 1930 yılında Rus Shamov tarafından ilk kez kadavra kanı canlı bir insana nakledildi ve sonraki dönemlerde bu yöntem 2500 kişiye daha uygulandı (144-146). Ardından sırası ile 1937 yılında Landsteiner'in ilk kez tanımladığı ve kendisine Nobel ödülü kazandıran ABO kan grubu sistemi ISBT tarafından terminolojik olarak tanındı, 1939 yılında Edwin Cohn plazmayı ayrıştırarak kan ürünleri elde etti ve 1945 yılında 'Anti-Human Globulin Test' diğer adıyla 'Coombs Testi' geliştirildi. 1950 yılında ilk plastik kan torbasının bulunması ile seri üretim sağlandı ve 1961 yılında Gibson, CPD (sitrat fosfat dekstroz) solüsyonunu bularak kanın uzun süre saklanması sağlandı. Böylelikle yıllar içinde kan bankacılığının ayrı bir bilim dalı haline gelmesiyle 1980 yılında kan bankacılığı eğitimi vermeye başlandı. 21. yüzyılda halen transfüzyon tıbbının bilinmeyenleri bu eğitimler sayesinde aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

2.6.2. Ülkemizde Transfüzyon Tıbbının Gelişimi

Türkiye’de transfüzyon çalışmaları ilk kez 1921 yılında başladı. 1932 yılında Rusya Leningard’da ilk hastane kan bankasının hizmete girdiği yılda Haydarpaşa Numune hastanesinde, ardından 1938 yılında İ.Ü Cerrahpaşa Hastanesi’nde transfüzyon uygulandı. 1940-1945 yılları arasında Türkiye’de bazı üniversite ve devlet hastanelerinde küçük kan üniteleri kuruldu. 1947 yılında **AABB**’nin (Amerikan Kan Bankalar Birliği) kurulması ile Türkiye’de kan transfüzyon uygulamaları çalışmaları yurt dışı çalışmaları ile paralel artarak sürdü ve 1953 yılında Kızılay Kongresi’nde ‘*Kan Yardım Teşkilatı*’nın kurulması kararlaştırıldı; dört yıl sonra 1957’de ise İstanbul ve Ankara’da Kızılay kan merkezi açıldı. 1950 yılında yurt dışında kan transfüzyonlarında plastik torba uygulaması başlarken Türkiye’de ilk plastik kan torba rutin uygulamasına ancak 1980 yılında geçildi. 1961 yılında Doç.Dr. Orhan Ulutin ve ekibi tarafından İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi laboratuvarlarında fibrinojen, protrombin, Faktör V ve Faktör VIII ilk defa elde edildi ve 1967 yılında Ankara’da Kızılay Kan Merkezi tarafından ‘*Plazma Ayrıştırma Ünitesi*’ kuruldu (145).

Ülkemizde kan ve kan ürünleri transfüzyon uygulamalarının belli kurallar dahilinde yapılması amacıyla konu meclise taşınarak 1983 yılında 2857 sayılı ‘Kan ve Kan Ürünleri’ kanunu çıkarıldı ve HBsAg, RPR ve sıtma için kalın damla tarama testleri kan ürünlerinde uygulanması zorunlu testler olarak kabul edildi. Ardından 1989 yılında Anti-HTLV 1 ile 1996 yılında Anti-HCV zorunlu tarama testi olarak kabul edildi ve 1996 yılında **KMTD** (*Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği*) kurularak kan ve kan ürünleri transfüzyonu ayrı bir eğitim dalı haline geldi. 1997 yılında ilk kez ‘1.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu’ yapıldı ve aynı yıl kan bağışçısı sorgulama formu oluşturularak tüm Türkiye’de standart bir form oluşturularak kullanılması zorunlu kılındı. 1998 yılında klinisyenlere yönelik ‘*Kan ve Kan Bileşenlerinin Kullanımı*’ sempozyumları başlatıldı ve 10 yıl içinde toplam 54 ilde 134 sempozyum düzenlenerek tüm Türkiye’de bilgilendirme çalışmaları yapıldı. 2003 yılında KMTD’nin bilimsel dergisi ‘*Blood Banking and Transfusion Medicine*’ yayın hayatına katıldı ve 2004 yılında **Türk Kan Vakfı (TKV)**’nin temelleri atıldı.

2 Mayıs 2007 tarihinde 5624 sayılı ‘*Kan ve Kan Ürünleri Kanunu*’ kabul edildi ve kan merkezleri yeniden organize edildi. Bu yasaya göre kan merkezleri **BKM** (*Bölge Kan Merkezi*), **KBM** (*Kan Bağış Merkezi*) ve **TM** (*Transfüzyon Merkezi*) olarak üç

gruba ayrıldı ve her birinin yetki ve sorumlulukları belirlendi. BKM açma konusunda Türk Kızılay'ı görevlendirilerek her yataklı tedavi kurumunun transfüzyon merkezi kurma zorunluluğu getirildi. 2007 yılında ayrıca Türk Kızılayı Orta Anadolu Bölgesel Kan Merkezi, yürüttüğü uluslararası akreditasyon standartlarından dolayı, Joint Commission International Accreditation tarafından dünyada akredite edilen ilk kan merkezi oldu (145,147,148).

2014 tarihli verilere göre ülkemizde 16 Bölge Kan Merkezi ve 67 Kan Bağış Merkezi ile 1000 civarında Transfüzyon Merkezi bulunmaktadır. Toplam kanın yaklaşık % 50-60'ı Bölgesel Kan Merkezleri'nden sağlanmaktadır. Ayrıca yılda Türkiye'de ortalama 1.800.000 kan ürünü tüketilmektedir. Teknolojinin ilerlemesi, solid organ ve kök hücre transplantasyonlarının artması ve artan yoğun bakım tedavi olanakları neticesinde kan ve kan ürünü ihtiyacı katlanarak artmakta olmasına rağmen halen güvenli kan için gerekli gönüllü kan bağışları istenilen düzeylere erişmemiştir (149,211).

2.6.3. Transfüzyon Reaksiyonları ve İzohemaglutininler

Günümüzde pek çok malign ve nonmalign hastalıkta, akut kan kayıplarında, invazif girişimler esnasında ya da sonrasında kan transfüzyon ihtiyacı gelişir. Kan transfüzyonu 20.yüzyılın başında kan grubu antijenlerinin tiplendirme yöntemlerinin ve verici-alıcı karşılaştırma testlerinin keşfi ile tıpta uygulama alanına girmiştir. Kan transfüzyonu aslında bir çeşit doku transplantasyonu olup potansiyel mortalite ve morbiditeye sahip bir uygulamadır. Günümüzde halen yapay olarak üretilmemesi ve birçok durumda yaşamsal öneme sahip olması nedeni ile kan ve kanın bileşenlerinin infüzyonları devam etmektedir. Yeterli kan hacmi ile dokulara oksijen taşınmasını sağlamak; kanama ve koagülasyon bozukluklarını düzeltmek; eritrosit, trombosit, lökosit, plazma proteinleri ve pıhtılaşma faktörleri gibi eksik kan komponentlerini yerine koymak; kan değişimi, vücut dışı kan dolaşımı (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation/ECMO*) ve immun eksiklikleri gidermek amacıyla kan transfüzyonları uygulanmaktadır. Teknolojinin ilerlemesi ve tıp alanındaki gelişmeler; gerçekleştirilen operasyonlar, transplantasyonlar ve yoğun bakım tedavi olanaklarının artmasına; dolayısıyla transfüzyon ihtiyacının gün geçtikçe artmasına neden olmuştur. Ancak transfüzyon uygulamalarındaki bu olumlu gelişmeler yanında kan ve kan ürünlerinin

infüzyonu sırasında ve sonrasında pek çok istenmeyen etkiyle karşı karşıya kalınmaktadır.

Kan ve kan ürünlerinin infüzyonuna bağlı gelişen her türlü yan etki '**Transfüzyon Reaksiyonu**' olarak adlandırılır. Transfüzyona bağlı yan etkilerin sıklığı % 1-6 arasında değişmekle beraber sık transfüzyon ihtiyacı olan hematolojik ve onkoloji hastalarında bu oranlar daha yüksektir. **Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB)** standartlarına göre; hastanın transfüzyon sırasında başına gelen her yan etkide transfüzyon reaksiyonundan şüphe edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Oluşan transfüzyon reaksiyonlarının çoğu sekel bırakmaz, ancak bazı transfüzyon reaksiyonları ciddi yan etkiler oluşturarak ölümcül komplikasyonlara yol açabilir. Transfüzyon pratiği ve kan bankacılığı standartlarına uygun uygulamalarda bulunan ve hemovijilans sistemi kurallarının yerine getirildiği gelişmiş ülkelerde transfüzyona bağlı akut ölüm oranlarının düşük (1-2/1000) olduğu bilinmektedir (150).

Transfüzyon reaksiyonları infeksiyöz ve noninfeksiyöz (*NISHOT*) komplikasyonlar olarak iki ana grupta incelemek mümkündür. Hepatit B, HTLV I ve II, Hepatit C, HIV 1 ve 2, malarya gibi mikroorganizmalar ile bakteriyel kontaminasyon bilinen en sık infeksiyöz komplikasyonlardır (150). Transfüzyon tıbbının önceliklerinden en önemlisi kan güvenliğinin sağlanması olup gelişmiş ülkelerde kan ürünlerinde mikrobiyolojik tarama testlerinin uygulanması sayesinde infeksiyöz komplikasyon oranları non-infeksiyöz komplikasyonlara göre belirgin oranda azalmıştır. Ülkemizde yürütülen '*Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği*'ne göre bağış kanlarında uygulanması zorunlu tarama testleri HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV 1/2 ve sifiliz tarama testleridir. Son yıllarda Babesia, Trypanosoma ve Dengue patojenleri ve prion proteinleri üzerinde durulmaktadır (151,152).

Noninfeksiyöz transfüzyon reaksiyonları oluş mekanizmalarına göre **immunolojik** ve **non-immunolojik reaksiyonlar** olarak ikiye ayrılır. *İmmunolojik transfüzyon reaksiyonları*, genellikle transfüze edilen kanın şekilli elemanları (eritrosit, trombosit, lökosit) veya plazma proteinlerinin içerdiği yabancı antijenlere karşı alıcıda antikor oluşumu sonucu meydana gelir ve oluşan alloimmunizasyon ileriki dönemlerde olası tekrarlayıcı transfüzyonlar sırasında immunolojik transfüzyon reaksiyonu gelişim riskini artırır. Non-immunolojik transfüzyon reaksiyonları ise daha çok kimyasal ve fiziksel etmenler ile infeksiyöz nedenlerle ilişkilidir. Hiperpotasemi, sitrat toksisitesi,

volüm yüklenmesi ve hipotermi bu etmenlerden bazılarıdır. Transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesi (hemosiderozis) ise en önemli non-immunolojik reaksiyonlardan olup daha çok kronik hematoloji hastalarında uzun dönem tekrarlayan transfüzyon reaksiyonları sonucu demir birikimine sekonder kardiomyopati gibi organ hasarları ile büyüme gelişme geriliği, hipotiroidi, hipogonadizm ve diyabet gibi endokrin bozukluklara yol açar.

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (*HTR*), febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları (*FNHTR*), alerjik/üriteryal/anafilaktik transfüzyon reaksiyonları, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (*TRALI*), transfüzyon aracılı graft versus host hastalığı (*TA-GVHD*), posttransfüzyonel purpura (*PTP*), mikrokimerizm, transfüzyon ilişkili immunmodülasyon (*TRM*) ve alloimmunizasyon ise immunolojik transfüzyon reaksiyonlarıdır (150,153). Transfüzyon reaksiyonlarının sınıflandırılması **Tablo 2.7.**'de listelenmiştir.

Tüm dünyada transfüzyon uygulamalarını daha güvenilir hale getirmek ve transfüzyon ilişkili mortalite ve morbidite oranlarını en aza indirmek amacıyla pek çok çalışma yapılmaktadır. İngiltere ilk defa 1996 yılında bu amaçla '**SHOT UK (Serious Hazards Of Transfusions-United Kingdom)**' adlı bir veri tabanı oluşturulmuş olup her sene İngiltere'deki transfüzyon uygulamalarını değerlendirmektedir. Bolton-Maggs ve ark.'nın yayınladığı makalede 2012 SHOT UK verilerine göre; İngiltere'de 2012 yılında 2,9 milyon kan ürünü uygulaması yapılmış olup az bir kısmı transfüzyonla ilişkili ölüme yol açmıştır. 2012 SHOT veri tabanı baz alınarak yapılan istatistiksel analize göre; transfüzyona bağlı ölüm açısından 322,580 kan ürününün biri ve major morbidite açısından 21,413 kan ürününün biri risk içermektedir. Transfüzyona bağlı infeksiyon riski çok daha düşük saptanmıştır. (Hepatit B için 1,3 milyon kan ürünüde bir; Hepatit C için 28 milyon kan ürünüde bir ve HIV için 6,7 milyon kan ürünüde bir) Bu değerlere bakıldığında transfüzyon uygulamalarının İngiltere'de güvenilir olduğu ve transfüzyonla ilgili hemovijilans çalışmalarının toplum sağlığı üzerine önemli katkı sağladığı belirtilmiştir (154).

Tablo 2.7: Transfüzyon Reaksiyonları

A. İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları	
	Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (<i>HTR</i>)
	Erken hemolitik transfüzyon reaksiyonları
	Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonları
	Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları (<i>FNHTR</i>)
	Transfüzyon aracılı akut akciğer hasarı (<i>TRALI</i>)
	Ürtiker/anafilaktik/alerjik transfüzyon reaksiyonları
	Transfüzyon aracılı graft versus host hastalığı (<i>TA-GVHD</i>)
	Posttransfüzyonel Purpura
	Transfüzyon ilişkili immunmodülasyon (<i>TRIM</i>)
B. İmmünolojik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları	
	Metabolik Değişiklikler(Hiperkalemi, sitrat toksisitesi)
	Hipotermi
	Dolaşım Yüklenmesi
	Transfüzyon ilişkili hemosiderozis
	Mikroagregatlar ve Pulmoner emboli
C. İnfeksiyöz Transfüzyon Reaksiyonları	
	Transfüzyonla bulaşan bakteri ve parazit infeksiyonları
	Transfüzyonla bulaşan virüs infeksiyonları
	Transfüzyonla bulaşan prion hastalıkları

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise **FDA** (*US Food and Drug Administration, 2013*) verilerine göre 2008 ile 2012 yılları arasında transfüzyon uygulamalarına bağlı 198 ölüm bildirilmiştir. Transfüzyon uygulamalarına bağlı en sık ölüm nedeninin 74 alıcıda meydana gelen (% 37) transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (*TRALI*); ikinci en sık nedenin ise ABO dışı hemolitik transfüzyon reaksiyonları olduğu görülmüştür. Diğer ölüm nedenleri **Tablo 2.8.**'de özetlenmiştir.

Tablo 2.8: 2008-2012 yılları arasında ‘Transfüzyon İlişkili Ölüm’ Nedenleri

KOMPLİKASYON	TOTAL (n)	YÜZDE (%)
Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı	74	37
ABO dışı hemolitik transfüzyon reaksiyonları	31	16
ABO’ya bağlı hemolitik transfüzyon reaksiyonları	22	11
Mikrobiyal infeksiyonlar	21	11
Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi	35	18
Anafilaksi	12	6
Diğer	3	3
	198	100

KAYNAK: Paula H. B. Bolton-Maggs ve Hannah Cohen’in 2013 British Journal of Haematology yayınından alınmıştır. (US Food and Drug Administration, 2013)

Hemovijilans sistemi, transfüzyon zincirinin kan bağışçısı adayından başlayıp kan alıcısındaki etkilerinin izlenmesine kadar her basamağıyla ilgili sürveyans işlemlerini içeren bir sistemdir. Ulusal hemovijilans sistemleri ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Örneğin Fransa, İsviçre, Almanya ve İngiltere gibi ülkelerde transfüzyon uygulamaları sırasında gerçekleşen istenmeyen etkilerin bildirimini yasal zorunluluk çerçevesindedir. İngiltere’de hemovijilans sisteminin güvenilirliğini daha da arttırmak amacıyla ek olarak SHOT UK gibi gönüllü profesyonel kuruluşlar mevcuttur. Hollanda (TRIP) ve Kanada’da bu etkiler halk sağlığı kuruluşları ile A.B.D’ de ise FDA (Food and Drug Administration), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve AABB kamu-özel sağlık kuruluşu ortaklıkları ile gerçekleştirilmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Türk Kızılayı ortak işbirliği ile 27 Şubat 2012’de başlatılan ‘Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi’ projesi ile benzer çalışmalar ülkemizde de başlatılmıştır.

2009 yılından beri aktif faaliyette olan Uluslararası Hemovijilans Ağı'nın (*International Haemovigilance Network*) bütün bu çalışmalarını tüm dünya tarafından yakından izlenmektedir. Bu ağın amacı, üyeler arasında bilgi alışverişini sağlamak, üyeler arası erken ve hızlı uyarı sistemi oluşturmak, hemovijilans ile ilgili eğitim seminerleri ve ortak aktiviteler düzenleyerek ortak bir platformda çalışmayı sağlamaktır. İngiltere, Almanya, Fransa ve İspanya gibi Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Yeni Zelanda, Güney Afrika ve Avustralya başta olmak üzere bu platforma üye toplam 28 ülke bulunmaktadır. (<http://www.ihn-org.com>)

Transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre '**Erken ve Geç Reaksiyonlar**' olarak ikiye ayrılır. *Erken transfüzyon reaksiyonları*; transfüzyon sırasında veya sonrasında dakikalar ile saatler içerisinde ortaya çıkan reaksiyonlardır. Transfüzyondan günler, haftalar, yıllar sonra ortaya çıkan reaksiyonlar ise '*Geç reaksiyonlar*' olarak tanımlanır. Hem erken hem geç reaksiyonların etyopatogenezinde immunolojik olaylar rol oynar. Erken dönemde görülen immunhemolitik transfüzyon reaksiyonları genellikle kompleman aktivasyonunun tüm kaskadı tetiklemesi ve eritrosit membranının membran atak kompleksi (MAK) tarafından yıkılması ile oluşan intravasküler hemolize yol açar. Geç dönemde görülen immunhemolitik transfüzyon reaksiyonları ise antikor kaplı eritrositlerin retiküloendoteliyal sistemde, dalakta ve diğer organlarda fagositozu ile oluşan ekstravasküler hemolize yol açar (15,153).

Transfüzyon uygulamalarında akut immunolojik mekanizmayla gelişen hemolitik transfüzyon reaksiyonları en korkulan yan etkilerdenir ve en sık yanlış kan transfüzyonu sonucu gelişir. Bu akut immun hemolitik transfüzyon reaksiyonları; eritrosit transfüzyonlarında donör eritrositlerine karşı alıcı plazmada oluşan izohemaglutininler (anti-A ve anti-B) ve alloantikorlar (anti-D, -C, -c, -E, -e, -K, -Jk, -Fy, -M, -N, -S) ile gelişebileceği gibi taze donmuş plazma (TDP) ve trombosit transfüzyonlarında alıcı eritrositlere karşı donör plazmasında bulunan izohemaglutininler (Anti-A ve Anti-B) yoluyla da meydana gelebilir. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonları ise genellikle donör eritrositlerine karşı tekrarlayan transfüzyonlarla alıcı plazmasında oluşan alloantikörlere (anti-D, -C, -c, -E, -e, -K, -Jk, -Fy, -M, -N, -S) bağlı gelişir.(154)

Alloimmünizasyon transfüzyon uygulanan hastaların % 2-8'inde gelişmekle birlikte kök hücre transplantasyonu başarısını etkileyen ve solid organ transplantasyon rejeksiyonuna yol açan önemli bir sorundur (15,155). Henüz alloimmünizasyon

mekanizması tam anlamıyla anlaşılammakla beraber sıçan modelleri üzerinde yapılan deneylerle birçok konu aydınlatılmıştır. Özdeş genetik yapıya sahip benzer cinsiyetteki farelere model kan grubu antijenleri verilerek yapılan transfüzyonlarda bir kısmının antikor ürettiği bir kısmının üretmediğinin gözlenmesine dayalı yapılan çalışmalar neticesinde alloimmunizasyonun çevresel faktörlerden etkilendiği belirlenmiştir. Örneğin alıcıda transfüzyon anında inflamasyon bulunması antikor üretimini etilediğini gösteren yayınlar literatürde mevcuttur (156,157).

Hümorale alloimmunizasyon, transfüze edilen materyaldeki alloantijenlere karşı üretilen antikorlarla oluşan immunizasyondur. Örneğin, eritrosit suspansiyonu verilen hastalarda donör eritrositlerindeki kan grubu antijenlerine karşı alıcıda antikor gelişmesi ile hastalar alloimmunize olurlar. En önemli immunojenik antijen Rhesus (Rh) D antijenidir. 1970’li yıllarda gönüllü bireylerde yapılan çalışmalarda; D antijeni olmayan Rh(-) bireylere D antijeni pozitif kan transfüzyonu uygulanması sonrası bireylerin %30-80 ‘inde anti-D antikorları gelişerek alloimmunize oldukları kanıtlanmıştır (158,159).

2.6.4. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonları

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (*a-HKHT*), hastanın hematoimmünopoetik sistemini ve varsa malign hücrelerini kemoterapi ve/veya radyoterapi ile ortadan kaldırıp diğer bir şahıstan elde edilen kök hücrelerle hemato-immünopoetik sisteminin yeniden yapılandırılması olayıdır. İlk allojenik kök hücre transplantasyonu 1957’de Thomas ve ark. tarafından yapılmıştır (160). Tarihteki ilk başarılı kök hücre transplantasyonu ise 1968 yılında ağır kombine immün yetersizlik (SCID) ve Wiskott-Aldrich tanılı olgularla başlamış olup çocuklarda akraba dışı vericiden ilk başarılı transplantasyon 1973 yılında beş yaşındaki ağır kombine immün yetmezlik tanılı (SCID) bir olguda gerçekleştirilmiştir (161). Kemik iliği ve kordon kanı bankacılığının gelişmesi sonucu akraba dışı donörlerin ve kordon kanlarının kullanımı ile uyumlu donör bulma şansı artmıştır.

Günümüzde yılda 20.000’den fazla transplantasyon uygulanmakta olup toplamda transplantasyon sayısı 200.000’i geçmiştir (162,163). Son yıllarda SLE ve MS gibi bazı otoimmun hastalıklarda da HKHT başarı ile uygulanmıştır. Ayrıca vericiden alınan organa karşı immün tolerans amacıyla verici kemik iliği ile solid organ allogreftinin

birlikte uygulanmasını öngören küçük çaplı araştırma niteliğinde bazı ülkelerde klinik çalışmalar ve araştırmalar başlatılmıştır (166).

2.6.4.1. Çocuklarda HKHT Endikasyonları:

Çocuklarda Avrupa'daki geçerli klinik uygulamalar temelinde Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (EBMT) tarafından önerilen HKHN endikasyonları belirlenmiş olup β -Talasemi ve orak hücre anemisi gibi hemoglobinopatiler, aplastik anemi, lösemi, lenfoma, hemofagositik lenfohistiyositoz, primer immün yetmezlikler ve metabolik hastalıklar bunlardan bazılarıdır (164).

2.6.4.2. HKHT'da HLA Uyumu:

Altıncı kromozomun kısa kolunda '**Majör Histokompatibilite Sistemi (MHC)**' denilen **HLA** (*İnsan Lökosit Antijen/Human Leukocyte Antigen*) bölgesi, Sınıf (*Class*) I ve II antijenleri ile immün tanıma sağlayan proteinlerin sentezlendiği gen bölgesidir. Sınıf I antijenler (*HLA A, B ve C*) nukleuslu hücrelerin çoğunda mevcuttur. Sınıf II antijenler ise (*HLA DR, DQ ve DP antijenleri*) immün sistem hücreleri olan dendritik hücreler, B hücreleri, aktive T hücreleri ve makrofajların yüzeyinde bulunur. Bu hücreler aynı zamanda '**Antijen Sunan Hücreler (ASH)**' olarak da anılırlar. Sınıf I antijenler CD 8 pozitif sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınırken sınıf II antijenler CD 4 pozitif yardımcı T hücreleri tarafından tanınırlar. Birbirine oldukça yakın gen bölgesinde bulunan HLA- A, B, C, DR bölgeleri tam bir bütün (haplotip) şeklinde anneden ve babadan nesillere aktarılır. Tek kardeşi olan bir şahsın kardeşinin HLA uygun kök hücre vericisi olma şansı % 25'tir. Kardeş sayısı arttıkça bu oran Mendel kanunlarına uygun olarak artış gösterir.

Anne ve babadan gelen HLA A, B ve DR antijenlerinin alıcı ve verici arasında bire bir uygunluk (6/6) göstermesi '**full-match**', tek bir antijen uygunsuzluğu (5/6) ise '**mis-match**' olarak ifade edilir. Akraba dışı vericilerde C, DQ ve DP antijenlerinin de mümkünse bakılması gerekir. HLA uyumsuzluğu arttıkça graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi, graft yetmezliği ve transplantasyon ilişkili mortalite olasılığı artmaktadır (164).

2.6.4.3. HKHT’da Kök Hücre Kaynakları:

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda klasik olarak en yaygın kullanılan kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Ancak yakın dönemde periferik kan kök hücre (PKKH), kordon kanı gibi diğer kök hücre kaynaklarının kullanıma girmesi ile ‘kemik iliği nakli’ yerine ‘*hematopoetik kök hücre nakli*’ (HKHN) terimi tercih edilir olmuştur. Son 10 yılda kemik iliği kullanımının sayısı aynı kalırken, PKKH ve kordon kanı kullanım sayısı artmıştır (167).

Kemik iliği genel anestezi altında pelvis kemiği arka iliyak kanattan toplanır. Toplanan kemik iliğinin yeterliliğinde belirleyici olan çekirdekli hücre sayısıdır. Başarılı bir “engrafman” için önerilen çekirdekli hücre sayısı heparinize edilmiş üründe alıcı vücut ağırlığı başına $2-4 \times 10^8 / \text{kg}$ ’dır. Otolog transplantasyonlarda tercih edilen kök hücre kaynağı daha çok periferik kök hücredir olmasına rağmen normalde periferik kanda dolaşan kök hücre sayısı transplantasyon için yetersiz sayıdadır. Bu amaçla büyüme faktörlerinin kullanılarak periferik kanda dolaşan kök hücre sayısının en az 100 kat artması sağlanır. Yapılan bu işleme ‘**Kök Hücre Mobilizasyonu**’ adı verilir ve bu amaçla en sık kullanılan hemopoietik büyüme faktörü, granülosit koloni stimülan faktör(*G-CSF*)’dür. Genelde granülosit koloni stimülan faktör (*G-CSF*) 4-6 gün uygulandıktan sonra aferez işlemi planlanır; ancak kök hücre toplama işlemi hedef hücre sayısına ulaşana kadar bu işlem tek seansta veya birkaç seansta yapılabilir. Çocuk vericilerden de periferik kök hücre toplanması teorik olarak mümkün olmakla birlikte bu konuda henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Periferik kan kök hücre kullanımıyla ilgili en büyük üstünlük, beklenen nötrofil ve trombosit “engrafman” sürelerinin daha kısa olması ve transplantasyon sonrası enfeksiyöz komplikasyonların, hastane kalış süresinin ve transfüzyon gereksiniminin daha az olmasıdır. Ancak toplama işleminin de kendisine özgü bazı istenmeyen etkileri bulunmaktadır. Özellikle uygun venöz akışın sağlanması ile ilgili sorunlar, mobilizasyonda kullanılan ilaçların kısa ve uzun vadede olası yan etkileri ve artmış graft versus host hastalığı (*GVHH*) riski, periferik kanın kök hücre olarak kullanımına karar vermeden önce göz ardı edilmemesi gereken temel unsurlardır (168,169)

Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı; kolay erişebilirlik ve verici hazırlığı gerektirmeksizin hemen kullanılabilirlik avantajı, düşük viral kontaminasyon ve *GVHH* riski nedeni ile ilk kez yaklaşık otuz sene önce kullanılmıştır. Özellikle nadir doku

grubuna sahip olgular için bir veya iki HLA uygunsuzluğuyla kullanımı mümkün olmaktadır. Kullanımı ile ilgili en kısıtlayıcı etmen ise hücre sayısının sınırlı olmasıdır. Kabul edilebilir en düşük hücre sayıları çekirdekli hücre ve CD 34 pozitif hücre için $2,5 \times 10^7/\text{kg}$ ve $1,7 \times 10^5/\text{kg}$ 'dır (170). Düşük hücre sayıları graft yetersizliğine neden olabilir. İnsan lökosit antijenleri uyumu da dikkate alındığında 6/6 HLA uyumlu kordon kanında $3,0 \times 10^7/\text{kg}$, 5/6 uyumlu kordon kanında $4,0 \times 10^7/\text{kg}$ ve 4/6 uyumlu olanda ise $5,0 \times 10^7/\text{kg}$ 'dan büyük hücre dozu önerilmektedir (171,172). Son yıllarda *ex-vivo* ekspansiyon, çift kordon kanı ile transplantasyon ve kordon kanı ile eş zamanlı aynı vericiden periferik kan kök hücre infüzyonu gibi kordon kanı transplantasyonları için en kısıtlayıcı etmen olan düşük hücre sayısını arttırmaya yönelik uygulamalar denenmektedir (173-174). Kordon kanında HLA-A ve -B için antijen düzeyinde (düşük veya orta çözünürlükte), HLA-DRB1 için alel düzeyinde HLA uyumu standart uyum olarak kabul edilmektedir (175).

2.6.4.4. Hazırlayıcı rejimler:

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda hazırlayıcı rejiminin üç ayrı amacı vardır: (1) hastalığın yok edilmesi , (2) kemik iliğinde yer açılması ve (3) immünsüpresyon. Özellikle uzun süreli hastalık seyrin önemli olduğu malignitelerde hazırlayıcı rejimin temel hedefi hastalığın yok edilmesidir. Kemik iliğinde yer açılması ise verici kök hücrelerinin “niş”e ulaşması ve “engrafman” için gereklidir. Hazırlama rejimiyle [azaltılmış yoğunluktaki hazırlama rejimleri(reduced intensity regimen) dışında] kemik ilgili ve tümör dokusunun yok edilmesi yanında alıcının immün sisteminin baskılanması suretiyle vericinin (graftın) yabancı kök hücrelerinin reddi (rejeksiyonu) engellenir.

Hazırlık rejimleri çocuklarda erişkinlere göre daha iyi tolere edilir. Ancak hazırlık rejiminin bir parçası olarak erişkinlerde sıklıkla uygulanan total vücut ışınlaması henüz büyüme ve gelişimini tamamlamamış çocuklarda ağır büyüme gelişme geriliği, puberta gecikmesi ve olası yaşam sürelerinin uzun olacağı düşünüldüğünde sekonder malignite gelişimini yüksek olması gibi yan etkileri ve yapılan pek çok çalışmada kemoterapi uygulanan hazırlık rejimlerine göre bir üstünlüğünün saptanmaması nedeni ile günümüzde 2 yaş altı çocuklarda kontrendike olup ancak nadir seçilmiş olgularda uygulanmaktadır (173).

2.6.4.5. HKHT komplikasyonları:

Transplant ilişkili ölümlerin çoğu ilk 100 günlük dönemde gerçekleşir. Başlangıçta komplikasyonlar hazırlama rejimiyle ilişkiliyken engrafman sonrası dönemde transplant ile ilişkili diğer komplikasyonlar gözlenmeye başlar. Ancak graft versus host hastalığı allojenik nakilin en önemli komplikasyonlarından biridir. Bireysel yatkınlık her iki dönemdeki komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Komplikasyonlar enfeksiyöz ve non enfeksiyöz olarak iki gruba ayrılabilir. Bu komplikasyonlar **Tablo-2.9**'da özetlenmiştir.

Tablo 2.9: Hematopoietik Kök hücre Transplantasyon Komplikasyonları

A. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	
	Mukozit Venookluzif Hastalık (Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu)
B. Pulmoner Komplikasyonlar	
	Pulmoner Ödem Bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlar İdyopatik Pnömoni Sendromu Yaygın Alveolar Hemoraji
C. Renal Komplikasyonlar	
	Nefrotoksisite Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) Trombotik Mikroangiopati (TMA) Hemorajik Sistit
D. Kardiyak Komplikasyonlar	
	Kardiyotoksisite Kardiyak İleti Bozuklukları-Aritmi Katetere sekonder intrakardiyak trombüs
E. Endokrinolojik (Geç) Komplikasyonlar	
	Hipotiroidi Adrenal Yetersizlik (steroid kullanımına bağlı) Testiküler veya overyan yetmezlik, hipogonadizm Büyüme ve gelişme geriliği
F. Vasküler Komplikasyonlar	
	Venookluzif Hastalık Kapiller Sızıntı Sendromu
G. Sekonder maligniteler	
	Lösemi Lenfoma Metastatik kanserler (AC, beyin,...)
H. Greft yetmezliği	

2.6.4.6. Akut ve Kronik Graft versus Host Hastalığı:

Graft versus host hastalığı allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunun en önemli komplikasyonudur. '**Graft versus Host Hastalığı (GVHH)**' en basit anlatımıyla, verici T hücrelerinin alıcı antijenlerini yabancı olarak tanınması ile meydana gelir. GVHH 'nı '**Akut (aGVHH)**' ve '**Kronik (cGVHH)**' olmak üzere iki farklı grupta sınıflamak mümkündür. Transplantasyondan sonra ilk 100 günde gelişirse **akut GVHH**, ilk 100 günden sonra gelişirse **kronik GVHH** olarak isimlendirilir. Akut ve kronik ayırımında genellikle başlangıç zamanı kullanılsa da *Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)* tarafından tanımlanan yeni sınıflamada, geç-başlangıçlı (*late-onset*) akut GVHH ve akut ile kronik hastalığın özelliklerini aynı anda gösterebilen bir "*Overlap Sendromu*"na da yer verilmiştir (174,175).

Birçok genetik yapısı farklı fare ve köpek modellerinden elde edilen deneysel verilere göre akut GVHH fizyopatogenezinde 3 basamak yer alır: (1) Hazırlık rejimlerinin oluşturduğu doku hasarı ve antijen sunan hücre aktivasyonu (2) Donör T hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu (3) Alıcıda hedef doku hasarı.

Hazırlık rejimlerinin oluşturduğu doku hasarı sonucu IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz bir şekilde salınımı alıcıdaki antijen sunan hücrelerde MHC antijeni ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Özellikle myeloablatif rejime bağlı ishalin yoğun olduğu olgularda GVHH riskinin daha yüksek olması bu mekanizma ile açıklanır (176). Donör T hücrelerinin birinci basamakta oluşan inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak aktivasyonu ile gelişen T hücrelerinin proliferasyonu ve efektör hücrelere dönüşümü ikinci basamaktır. GVHH'nın üçüncü basamağı ise sitotoksik T lenfositleri ve NK (doğal öldürücüler) hücrelerinin IL-2, IFN γ ve TNF α gibi enflamatuvar sitokinler aracılığıyla alıcıda doğrudan veya dolaylı olarak GVHH'na en duyarlı dokular olan cilt, karaciğer ve barsak gibi hedef dokularda hasarlanmaya yol açması olup özellikle bu son basamağa '**sitokin fırtınası fazı**' da denilmektedir. Sitotoksik solübl araçların yanı sıra, perforin-granzim-B-aracılıklı sitoliz ve Fas-Fas ligand aracılıklı apoptoz gibi hücrel sitotoksiste de patojenezde önemli rol oynar. Giderek artan sayıda araştırma, özellikle GVHH'nın başlatılması ve ilerletilmesinde nadir de olsa mikrovasküler endotel hücrelerin rol oynadığını belirtmektedir (177,178).

GVHH için bilinen risk faktörleri; alıcı ve verici arasındaki HLA farklılığının derecesi, minör transplant antijenlerinin farklılığı, cinsiyet uygunsuzluğu (erkek alıcı için kadın donör) ,vericinin alloimmünizasyonu (HLA farklılığı veya transfüzyonlar, vericinin multipar kadın olması), alıcının yaşı (artan yaş GVHH sıklığını ve şiddetini artırır), hazırlama rejiminin yoğunluğu [özellikle tüm vücut ışınlaması (TVI)] , transplant materyalinin T hücre içeriği. (T hücre azaltılması GVHH sıklığını azaltır), CMV seropozitifliği ve kök hücre kaynağıdır (179,182).

2.6.5. ABO Kan Grubu Uyumsuz Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu ve İzohemaglutininlerin Rolü

2.6.5.1. ABO Uyumsuz HKHT

Kan grubu antijenleri (ABO, Rh, minor grup) HLA (*Human Leukocyte Antigen*) antijenlerinden bağımsız olarak farklı kromozom üzerinde yer alıp farklı genler tarafından kodlanır; dolayısıyla kök hücre transplantasyonlarında alıcı ve verici arasında eritrosit antijen uygunsuzluğu, diğer bir deyişle kan grubu uyumsuzluğu transplantasyon açısından engel teşkil etmez. Ancak bu durumun transplantasyon için bir avantaj olmasına rağmen manipulasyona uğramamış kemik iliği kaynaklı kök hücre ürünündeki volümün yaklaşık %25-35'ini eritrositler oluşturması kan grubu antijenleri uyumsuz transplantasyonlarda bazı riskleri beraberinde getirir (15,180).

İlk başarılı majör ABO uyumsuz transplantasyon 1978 yılında Bruckner ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup günümüzde uygulanan allojenik kemik iliği (*A-BMT*) veya periferik kan kök hücre transplantasyonlarının (*PKKHT*) % 30-40'ında alıcı (recipient) ve verici (donör) arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu bulunmaktadır (181-183). Kardeşler arası yapılan nakillere göre akraba dışı yapılan kök hücre transplantasyonlarında bu oran daha da yüksektir. (184,185)

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonlarında ABO kan grubu uyumsuzlukları üç grupta incelenir:

1-Majör ABO Kan Grubu Uyumsuzluğu: Transplantasyonların % 20-25'inde görülür. Tüm HLA uyumlu transplantasyonların % 10-15'ini oluşturur (15,185). Alıcıya sunulan donör eritrositlerindeki yabancı bir ABO kan grubu antijenine karşı alıcı plazmasında anti donör izohemaglutinini mevcuttur.

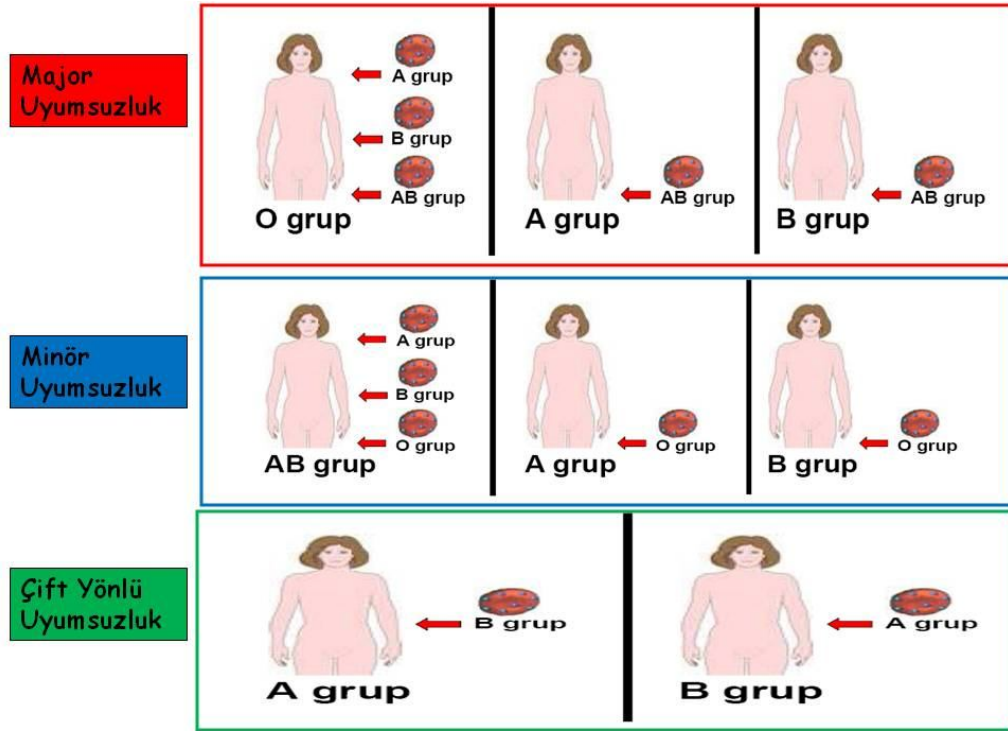
- O grubu alıcıya A, B veya AB kan grubu bir vericiden,
- A grubu alıcıya B veya AB kan grubu bir vericiden,
- B grubu alıcıya A veya AB kan grubu vericiden transplantasyon yapılması ile gerçekleşir.

2-Minör Kan Grubu Uyumsuzluğu: Tüm transplantasyonların % 20-25'inde ve HLA uyumlu periferik kök hücre transplantasyonlarının % 15-20'sinde görülür (15,186). Donör plazmasında alıcı eritrositlerine karşı yabancı izohemaglutininler mevcuttur.

- A grubu alıcıya B veya O kan grubu bir vericiden,
- B grubu alıcıya A veya O kan grubu bir vericiden,
- AB grubu alıcıya A, B veya O kan grubu bir bağışçıdan nakil yapılması ile gerçekleşir. (Şekil-2.11)

3-Çift Yönlü (Majör ve Minör) Kan Grubu Uyumsuzluğu: Transplantasyonların % 5'inde görülür. Hem alıcı hem de verici karşılıklı olarak eritrosit antijenlerine karşı izohemaglutininler geliştirir. (Şekil-2.11)

- A grubu alıcıya B kan grubu bir bağışçıdan
- B grubu alıcıya A kan grubu bir bağışçıdan nakil yapılması ile gerçekleşir.



Şekil 2.11: ABO Kan Grubu Uyumsuz Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonları

2.6.5.2. ABO Uyumsuz HKHT Komplikasyonları ve İzohemaglutininler:

ABO uyumsuz HKHT uygulanan hastalar; erken ve geç başlangıçlı hemoliz, gecikmiş eritrosit engraftmanı veya engraftman yetersizliği ve saf eritroid hücre aplazisi gibi hematolojik komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır (187,188). ABO uyumsuzluğunun genel yaşam oranı ve transplantasyon ilişkili mortaliteye anlamlı bir etkisi olmadığı düşünülse de ABO uyumsuzluğunun artmış GVHH insidansı ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (189,192).

Major ABO uyumsuz HKHT:

Majör kan grubu uyumsuzluğunda donör eritrositlerindeki yabancı antijenik yapılara karşı alıcının plazmasında mevcut izohemaglutininler (*anti-A*, *anti-B*) hedef eritrositleri parçalayarak **Host versus Graft** (*HvG*) reaksiyonu ile hemolize neden olurlar. Majör ABO uyumsuz HKHT’da hemolizin başlangıç zamanı (erken/geç) ve şiddeti; alıcıdaki izohemaglutinin titreleri ile kök hücre infüzyon materyalindeki eritrositlerin kantitatif miktarına ve izohemaglutininlerin kaybolma hızına bağlı olarak

değişir. Bu hemolitik süreç, major ABO uyumsuz transplantasyonlarda uyumlu transplantasyonlara göre daha yüksek oranda kan transfüzyonu uygulanmasına neden olmaktadır. Periferik ve umbilikal kord kökenli kök hücre ürünüde kemik iliği kökenli kök hücre ürününün daha yüksek oranda eritrosit içermesi nedeni ile kemik iliği kaynaklı HKHT'larda hemoliz riski daha yüksektir (15,188,190). Bu immunhemolitik reaksiyon erken dönemde akut hemolize yol açabildiği gibi alıcıda izohemaglutinin üretimi devam ederse ki haftalarca sürebilir; gecikmiş tip hemolize de neden olabilir ancak geç tip hemolizde ağır hemoliz daha nadir görülür.

Major ABO uyumsuz HKHT sürecinde alıcıda mevcut olan izohemaglutininlerin çoğu IgM yapısında doğal antikorlar olup IgG yapısında antikorlar da immunoematolojik rekonstrüksiyon sonucu gelişebilir. Diğer kan gruplarında da nadiren oluşabilmesine rağmen O kan grubuna sahip alıcılar sıklıkla anti-A/B IgG üretebilirler (7,189,191). Bu durum hemolitik sürecin istenmeyen bir etki olarak uzamasına ve kan transfüzyon ihtiyaçlarının artmasına neden olabilir. (192)

Major ABO uyumsuz transplantasyonlarında gelişebilecek diğer immunolojik komplikasyon ise saf eritrosit hücre aplazisidir (*SEHA/Pure Red Cell Aplasia*). Kan grubu antijenleri erken dönemde eritroid progenitör hücrelerin yüzeyinde sunulduğundan hazırlama rejiminden kurtulmuş ve persiste eden plazma hücrelerinin ürettiği alıcı plazmasındaki anti donör izohemaglutininlerin eritroid progenitör hücreleri parçalaması saf eritroid hücre aplazisine neden olur. Ayrıca son yıllarda giderek artan oranda yapılan azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinde (*Reduced Intensity Conditioning Regimen*) myeloablasyon hedeflenmediği için alıcı kaynaklı hücrelerin daha uzun süre yaşamasına yol açtığı ve bu nedenle eritrosit engraftmanının daha geç gerçekleştiğini belirten pek çok literatür mevcuttur(194). Major ABO uyumsuz HKHT'nda saf eritroid aplazi sıklığı % 5-7 arasında değişmekte iken azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin uygulandığı nonmyeloablative HKHT'nda bu oran % 16-30'lara kadar çıkmaktadır (193,194).

Minör ABO uyumsuz HKHT:

Minör ABO uyumsuz transplantasyonlarda donör ürünü içerisinde bulunan izohemaglutininlerin alıcıdaki eritrosit antijenlerini parçalayarak akut hemolize yol açar. Minör ABO uyumsuzluğunda hemoliz insidansı kemik iliği transplantları için % 5-10 iken, periferik kan kök hücre transplantlarında bu oran % 33'e kadar çıkabilir.

Umbilikal kord kanı (UKK) transplantasyonunda, ABO antijenlerine maruz kalmamış saf UKK B lenfositlerinin izohemaglutininin geliştirmediği görülmüştür (180,194).

Gecikmiş hemoliz esas olarak minör ABO uyumsuz HKHT'nu takiben ilk iki haftada görülr ve **Graft versus Host** (GvH) reaksiyonu olarak bilinir. Bu reaksiyonların asıl sorumlusu donör ürünü ile birlikte alıcı eritrositlerine karşı izohemaglutinin üretim potansiyeline sahip yolcu B lenfositlerdir. Allojenik kemik iliği transplantasyonlarına nazaran periferik hematopoietik kök hücre transplantasyonlarında donör ürününün daha çok B lenfosit içermesi ve bu lenfositlerin, göçünü sağlamak için kullanılan G-CSF sonucu artmış T hücre sitokin uyarısı ile daha aktif olmasından dolayı gecikmiş tip immunhemolitik transfüzyon reaksiyonlar daha sık gözlenir (195). Ayrıca siklosporin ve/veya steroid içeren GVHD profilaksi rejimlerinin metotreksat (MTX) ve mikofenolat mofetil (MMF) içeren rejimlere göre izohemaglutinin sekresyonlarının daha çok devam etmesine yol açtığı ve bu nedenle gecikmiş tip hemolizin gelişimine olumsuz katkıda bulunduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (196,197).

ABO uyumsuz HKHT 'larda İzohemaglutinin Eliminasyon Teknikleri:

Major ABO uyumsuz transplantasyonlarda öncelikle alıcı ve verici izohemaglutinin titrelerine bakılmalıdır. Bu tür transplantasyonlarda donör ürün verilmeden önce alıcının plazmasında bulunan izohemaglutininlerin titrelerinin azaltılması veya donör ürünündeki eritrositlerin deplesyonu gerçekleştirilmelidir. Alıcı plazmasındaki izohemaglutinin eliminasyonunda en sık kullanılan yöntem plazmaferezdir. Bazı yazarlara göre anti A veya anti B titresi $\geq 1:128$; bazılarına göre ise $\geq 1:256$ olan alıcılarda donör kan grubuna uygun taze donmuş plazma ile plazma değişimi yapılmalıdır. Amaç izohemaglutinin titrelerinin 1:16 (tercihen 1:2) oranına kadar düşürmektir (190).

İn vivo antikor adsorpsiyonu izohemaglutinin eliminasyonunda uygulanan diğer bir yöntem olup miyeloablatif hazırlama rejiminden 3 gün önce, 1 ünite ABO uyumsuz donör tipinde eritrosit süspansiyonunun 12 saatlik bir süre içinde kortikosteroid, kristaloid sıvı yüklemesi, mannitol ve furosemid gibi diürez önlemleri uygulanarak yapılır. Ancak bu işlemden hemolitik reaksiyonların gelişebilmesi nedeni ile az sayıda merkez tarafından uygulanmakta olup daha çok izohemaglutinin titreleri $\leq 1:16$ olan alıcılarda uygulanır (198,199). Major uyumsuz HKHT'larında ayrıca kemik iliği

ürününün çok sayıda eritrosit içermesi nedeni ile ciddi hemolizin gelişmesini önlemek amacıyla eritrositlerin donör ürününden uzaklaştırılması gerekmektedir. **Tablo-2.10'**da Major ABO uyumsuz transplantasyonlarda uygulanan teknikler listelenmiştir.

Tablo 2.10: Major ABO Uyumsuz Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonlarında Uygulanan Teknikler

Alıcı plazmasındaki izohemaglutininlerin uzaklaştırılması	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Plazma değişimi</i> • <i>Kolon immunoadsorbsiyon</i> • <i>ABO uyumsuz eritrosit in vivo adsorbsiyonu</i> • <i>ABO uyumsuz taze donmuş plazma ile in vivo adsorbsiyon</i>
Transplant ürünündeki eritrositlerin depleasyonu	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Yer çekimi ile çöktürme</i> • <i>Santrifüj</i> • <i>Ficoll-Hypaque</i> • <i>Sürekli akım ile kan hücre ayırıcısı</i>

Minör ABO uyumsuz HSCT'lerinde donör izohemaglutininleri veya yolcu lenfosit sendromu nedeni ile gelişen hemolizi önlemek için donör transplant materyalindeki izohemaglutinin titresi $\geq 1:128$ ise plazmaferez uygulanır. Ayrıca transplantasyon öncesi alıcıya O kan grubu ile eritrosit transfüzyonu ve/veya eritrosit değişimi yapılarak alıcı eritrositlerinin % 30'un altına indirilmesi sağlanmalıdır. Çift yönlü ABO uyumsuz transplantasyonlarda ise hem eritrosit depleasyonu hem de izohemaglutinin titrelerinin azaltılması amaçlanmalıdır. Çift yönlü ABO uyumsuz hematopoietik kök hücre transplantasyonlarında uygulanan teknikler ise **Tablo-2.11'**de özetlenmiştir.

Tablo 2.11: Çift Yönlü ABO Uyumsuz Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonlarında Uygulanan Teknikler

<ul style="list-style-type: none"> • Hem alıcı hem de vericide izohemaglutinin titreleri elde edilmelidir. • Kemik iliği verilmeden önce hem eritrosit hem de plazma depleasyonu yapılmalıdır. • Transplantasyon öncesi alıcıda eritrosit değişimi yapılmalıdır. • Alıcının izohemaglutinin titresi $\geq 1:256$ ise nakil öncesi plazma değişimi yapılmalıdır. • Transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde transfüzyon desteği için O grubu eritrosit ve AB grubu plazma verilmelidir.
--

2.6.6. ABO Uyumsuz Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonları Sonrası Transfüzyon Desteği

Kök hücre transplantasyon uygulamaları, kan grubu uyumsuz transplantasyonlar nedeniyle transfüzyon pratiği açısından nakil öncesi dönem, nakil dönemi ve nakil sonrası dönem olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirilebilir. Bu tür uygulamalarla alıcının kan hücreleri ile vericinin kan hücreleri yer değiştirip eritrosit engraftmanı gerçekleşene kadar alıcının kan grubu değişkenlik gösterir (166). Ancak alıcının kan grubu değişene kadar oluşan geçiş döneminde alıcı ve verici kan hücreleri değişen oranlarda birlikte bulunur. Bireylerde mevcut olan kan grubu antijenlerine karşı oluşan doğal ya da sonradan kazanılan antikörlerin (izohemaglutininlerin) varlığı transplantasyon sonrası transfüzyon uygulamalarını karmaşık bir bulmaca haline dönüştürmektedir.

Nakil öncesi dönemde alıcıya yapılacak transfüzyon uygulamalarında transplantasyon başarısını arttırmak amacıyla alloimmunizasyon riskinin azaltılması gerekmektedir. İmmunolojik transfüzyon reaksiyonlarını (TA-GVHD, mikrokimerizm, immunmodülasyon,..) önlemek amacıyla ışınlanmış, lökosit azaltılmış ya da arındırılmış ve CMV serolojik durumu uygun kan ürünü kullanması ve aile bireylerinin mümkün olduğunca kan bağışçısı olarak kullanılmaması alloimmunizasyon riskini azaltan uygulamalardır.(15,22,180)

Engraftman oluncaya kadar geçen nakil döneminde ise alıcının hem kendisine hem vericiye ait eritrosit antijenleri bulunması nedeni ile kan grubu geçiş dönemi sırasında değişkenlik göstermekte ve uygun kan ürünü seçimi zorlaşmaktadır.

Nakil sonrasında alıcı kaynaklı hücrelerin tümüyle kaybolup tüm hücrelerin verici kökenli olduğu andan itibaren transfüzyon pratiği açısından transplantasyon uygulanmış hastaların diğer hematolojik onkolojik hastalardan bir farkı bulunmaz. Ancak allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası bağışıklık sisteminin yeniden organize olması uzun sürebileceğinden bu dönemde de aynı nakil öncesi dönem gibi alloimmunizasyondan korunmak amacıyla ışınlanmış, lökosit filtreli ve serolojik durumu uygun kan ürünleri kullanılmalıdır (15,190). Çalışmamızın ana başlığını oluşturan hematopoitik kök hücre transplantasyonlarında transfüzyon uygulamaları ile ilgili bilgiler diğer bölümlerde ayrıntılı olarak irdelenmiştir. **Tablo-2.12**'de ABO uyumsuz HKHT uygulanan Hastalarda Transfüzyon uygulamaları özetlenmiştir.

Tablo 2.12: ABO uyumsuz HKHT uygulanan Hastalarda Transfüzyon Uygulamaları

Uyumsuzluk Tipi	Donör	Alıcı	Eritrosit Transfüzyonu	TDP/Trombosit Transfüzyonu
Major uyumsuzluk	A	O	O	A, AB
	B	O	O	B,AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A,O	AB
	AB	B	B,O	AB
Minör uyumsuzluk	O	A	O	A, AB
	O	B	O	B,AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A,O	AB
	B	AB	B,O	AB
İki yönlü uyumsuzluk	B	A	O	AB
	A	B	O	AB

2.7. KOLON AGLUTINASYON YÖNTEMİ

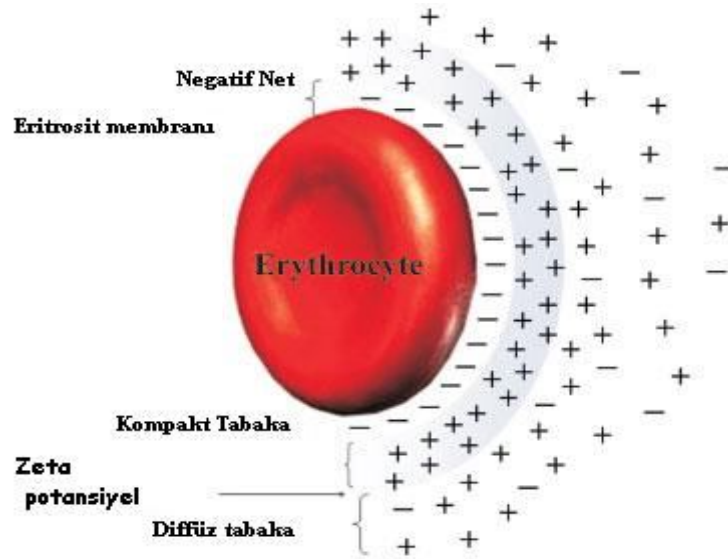
Kan bankalarında eritrosit antijen ve antikorları arasında reaksiyonlarının gösterilmesinde RIA ve ELISA de dahil olmak üzere çok sayıda serolojik teknik kullanılmaktadır. Ancak bu teknikler arasında en basit ve yaygın kullanılan aglutinasyondur. Elektrolitli ortamda eritrositlerin yüzeyindeki antijenler, ortamda bulunan kendilerine özgü antikorlar ile birleşecek olurlarsa, eritrositler birbirine yapışarak gözle görülebilecek büyüklükte kümeler oluşturarak çökerler. Bu olaya ‘**Hemaglütinasyon**’ denir. Hemaglütinasyon sonuçlarını ortamın fiziksel nitelikleri (inkübasyon ısısı, süresi ,santrifüj süresi ve hızı, ortamın pH değeri, kullanılan solüsyonlar, enzimler, makromoleküller) ve eritrositlerin özellikleri (yüzey antijenlerinin tipi, sayısı, lokalizasyonu ve immünojenitesi; antijenin homozigot veya heterozigot eksprese edilmesi) kadar serum protein içeriği ve içerdiği antikorların yapı

ve türleri etkiler. Hemaglutinasyon testleri; lam yöntemi, tüp yöntemi ve son yıllarda güvenilirliği nedeniyle kullanımı artan kolon aglutinasyon yöntemi olmak üzere ayrılır.

Serum fizyolojik içerisinde süspansiyon edilmiş eritrositler birbirlerine ortalama 25 nm. uzaklıkta dururlar. Bu uzaklık, eritrositlerin yüzeylerindeki negatif elektriksel yük nedeniyle birbirlerini itmesi sonucu oluşur. Eritrositlerin yüzeylerindeki negatif yükün derecesi “**zeta potansiyel**” olarak ifade edilmektedir. Eritrosit yüzeyi negatif yüklerle kaplıdır. Serum fizyolojik içerisinde süspansiyon edildiklerinde katyonlar

(+ yüklü sodyum iyonu) da eritrosit yüzeyini kaplar. Bu nedenle zeta potansiyel denildiğinde tek başına eritrosit yüzeyindeki negatif yük anlaşılmalıdır. Zeta potansiyel eritrosit yüzeyindeki negatif yükü onu kuşatan katyonların oluşturduğu potansiyel farkını gösterir. Zeta potansiyel küçüldükçe eritrositler sıvı ortamda birbirlerine yaklaşırlar. Zeta potansiyelin optimal düzeyi IgM için $-22-17$ mV, IgG için ise $-11-4,5$ mV'dur.

Eritrositler arası uzaklığının azaltılması (ortama proteolitik enzimlerin, albuminin ve polikatyonların eklenmesi, eritrositlerin uygun buffer ile süspansiyon edilmesi ve santrifüj gücü ile eritrositlerin birbirine yaklaşmasının sağlanması) ve ortama Coombs serumunun eklenmesi ile iki eritrosit arasında köprü oluşturma hemaglutinasyonun daha kolay oluşmasını ve görülmesini sağlar.



Şekil 2.12: Zeta potansiyel. (Fernandes ve ark. 'nın 'Eritrosit membranının elektriksel özellikleri ve immünohematolojik araştırmalar 'adlı 2011'de yayımlanan makalesinden alınmıştır.)

Kolon aglutinasyon testi tüpte aglutinasyon tekniğindeki bazı değerlendirme zorluklarını, test prosedürlerindeki güçlükleri ve fiziksel veya kanla ilgili faktörlere bağlı hatalı sonuçları çözümlenebilmek amacıyla geliştirilmiştir. Testte 5x7 cm büyüklüğündeki plastik kartlar kullanılmaktadır. Her kartın üzerinde 6 mikrokuyu vardır. Mikrokuyuların tabanı sonuçların daha iyi değerlendirilmesi için konik, üst kısmı da geniş olarak yapılmıştır. Tüp yönteminden farklı olarak kolon agglütinasyon testinde mikrokuyular içerisinde cam kürecikler vardır.

Testte zaman ve hız yönünden standardize edilmiş bir santrifüj kullanılmaktadır. Santrifüj işlemi 140x g'de 5 dakika yapılır. Deneysel çalışmalar santrifüj ekseninin de önemli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle eksen santrifüj gücü ile vertikal ve horizontal planda tam bir doğru oluşturmaktadır.

Test sırasında cam kürecikler sadece aglutine olmayan eritrositlerin geçişine izin verir. Aglutine olmayan eritrositler santrifüj işlemi sırasında cam kürecikleri geçerek konik kısımda çökerler. Eritrositler aglutine olmuşsa oluşan aglutinasyonun şiddetine bağlı olarak farklı büyüklükte kümeler oluşur. Kuvvetli aglutinasyonda kümeler çok büyüktür ve cam küreciklerin üzerinde tabaka oluşturarak kalır, daha zayıf aglutinasyonlardaysa kümelerin bir bölümü cam küreciklerin içerisinde difüze olur. Oluşan kümelerin cam kürecikler içerisindeki difüzyon güçleri mikroskopik değerlendirmeye gerek olmaksızın aglutinasyon şiddetini tanımlamaya olanak verir.

3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. DONÖRLER VE GEREÇLER

3.1.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Onam Formu Alınması

1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne kan bağıışı için başvuran ve standard kan bağıışçısı (donör) olma koşullarını sağlayan toplam 3.708 sağlıklı rastgele seçilen 335 A kan grubu, 335 B kan grubu ve 335 O kan grubu birey çalışma grubuna alındı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin kimlik, adres ve kişisel bilgileri, verilmesi planlanan bağıış tipi, görevli doktor tarafından yapılan fizik muayene bilgileri ile laboratuvar bilgileri '**İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi Bağıışçı Kayıt Formu**'na kan merkezi görevlileri tarafından kaydedildi. (EK-2)

Bireylerin fizik muayene bilgileri olarak kan bağıışçısının ağırlığı, nabız /dakika sayısı, kan basıncı (mmHg cinsinden) ve vücut ısısı (°C); laboratuvar bilgileri olarak ise hemoglobin (gr/dl), hematokrit (%), trombosit ($\times 10^9/L$), lökosit($\times 10^9/L$) değerleri ile kan örneklerinin HbsAg, anti-HCV, Anti-HIV1/2 ve VDRL/RPR açısından serolojik değerlendirmesi kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde '*Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi 2011*'e göre standart donör olma kriterleri arandı. Bu rehbere göre, kan bağıışında bulunma koşulları şunlardır:

- Yasal mevzuat gereğince kan bağıışçıları; isim-soy isim, doğum tarihi (gün/ay/yıl) ile T.C kimlik numarasını içeren resimli bir kimliği kan merkezi görevlisine göstermeli ve kalıcı adres bilgilerini de vererek kendini tanıtmalıdır.
- 18-65 yaş arası sağlıklı bireyler kan bağıışında bulunmalıdır.
- Bağıışçının işlem öncesi nabızı ölçüldüğünde düzenli ve dakikada 50 ile 100 arasında olmalıdır.

- Kan basıncı pek çok etkene bağılı olarak değişmekle birlikte esasen sistolik basınç en az 90, en çok 180 mmHg ve diastolik basınç en az 60, en çok 100 mmHg olmalıdır.
- Hemoglobin değerleri kadınlarda en az 12,5 gr/dl, en çok 16,5 gr/dl; erkeklerde en az 13,5 gr/dl, en çok 18 gr/dl olmalıdır.
- Kadınlar 12 ay içerisinde en fazla 3, erkeklere ise en fazla 4 kez tam kan bağışında bulunabilir.
- Kan bağışısının vücut ağırlığı en az 50 kg. olmalıdır.
- Kan bağışısının vücut sıcaklığı 37,5 °C'nin üstünde olmamalıdır.

Standart donör olma kriterlerini dolduran ve çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin onayları alınarak '**İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi Kan Bağışısı Bilgilendirme, Kayıt ve Sorgulama Sorgulama Formu**' bireyler tarafından dolduruldu (EK-1 ve EK-3).

3.1.2. Çalışma Verilerinin Kaydedilmesi

Çalışma grubuna alınan bireylerin kan örnekleri, bağışçı (donör) sorgulaması ve fizik muayenenin ardından; antekubital ven kullanılarak EDTA içeren 2 ml'lik vakumlu tüplere (*EDTA glass tubes with Hemogard closure, BD Vacutainer Systems, Preanalytical Solutions, Belliver Industrial Estate, Plymouth, PL6 7BP. UK*) alındı. Bu kişilerin kan grubu tayini, kolon aglütinasyon yöntemi kullanılarak ABO ve Rh forward ve reverse major kan grubu fenotiplemesi ile belirlendi. Kan grubu tayin edilen toplam 1.005 bireyden eşit sayıda A, B ve O kan grubundaki kişi rastgele seçilerek bu bireylerde sırası ile A kan grubuna sahip olanlarda Anti-B IgM ve IgG; B kan grubuna sahip olanlarda Anti-A IgM ve IgG; O kan grubuna sahip olanlarda ise hem Anti-A IgM ve IgG hem de Anti-B IgM ve IgG izohemaglutinin titrasyon çalışması yapıldı. Donörlerin yaşı, cinsiyeti, doğum yeri (il ve bölge olarak), dekad dağılımı, donör numarası, donör kan grubu (ABO/Rh) ve tespit edilen izohemaglutinin titre değerleri '**ABO Kan Grubu İzohemaglutinin Titre Çalışması Kayıt Formu**'na kaydedildi (EK-4).

3.1.3. İzohemaglutinin Titre Çalışmasında Kullanılan ‘Kit-Kimyasallar’

1. A-B-D-ctl-A1-B kan gruplama kartı (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
2. Anti-IgG-C3d polispesifik kart (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
3. Neutral kart (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
4. Affirmagen A1 (%3), 10 mL (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
5. Affirmagen B (%3), 10 mL (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
6. Serum Fizyolojik

3.1.4. İzohemaglutinin Titre Çalışmasında Kullanılan ‘Cihazlar’

1. Ortho AutoVue Innova cihazı (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
2. Ortho BioVue System Santrifüjü (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
3. Ortho BioVue System İnkübatörü (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
4. Ortho BioVue System Otomatik Pipeti (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*)
5. Universal 320R masaüstü santrifüjü (*Hettich Zentrifugen*)

3.2. YÖNTEMLER

İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi’ne 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran donörlerin analizleri, İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi İmmünohematoloji Laboratuvarı’nda yapıldı. Öncelikle tüm donörlerin forward ve reverse kan grup fenotip tayinleri yapıldı. Kan grubu tespit edilen donörlerden 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm A grubu donörlerin anti-B IgM ve IgG, B grubu donörlerin anti-A IgM ve IgG ve O grubu donörlerin ise hem anti-A IgM ve IgG hem de anti-B IgM ve IgG titre çalışmaları yapıldı.

3.2.1. Major Kan Grubu Tayini

3.2.1.1. Forward Graplama

Çalışma için donörden EDTA'lı tüpe alınan kan 5000 rpm'de 1 dakika süre ile masa üstü santrifüjde [*Universal 320R masaüstü santrifüjü (Hettich Zentrifugen)*] santrifüj edilerek plazma ve eritrositlerin katmanlaşması sağlandı. Tüpün altında katmanlaşmış olan eritrositler hasta eritrosit süspansiyonu hazırlamak için, üstte kalan plazma ise reverse gruplama tayini için kullanıldı.

Major kan gruplaması kolon aglütinasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla ticari olarak üretilen A-B-D-ctl-A1-B (Anti-A/Anti-B/Anti-D/Control/Reverse Diluent) (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) hazır kartlar kullanıldı. Bu kartlar 6 mikro kuyudan oluşmakta olup bu mikro kuyularda sırası ile, mürin kaynaklı monoklonal anti-A (*MHO4 ve 3D3 klonları*), monoklonal anti-B (*NB10.5A5 ve NB1.19 klonları*) ve insan kaynaklı anti-D (*D7B8 klonu*), **ctl** ile isimlendirilen mikro kuyuda ise negatif kontrol olarak kullanılmak üzere antikor içermeyen cam kürecikler yer almaktadır. Son iki mikro kuyu reverse gruplama için optimize edilmiştir. Testin uygulandığı kart örneği aşağıdaki iki fotoğrafta gösterilmiştir.



Resim-1: Birinci kart *A-B-D-ctl-A1-B* hazır kartı, ikinci ve üçüncü kartlar ise *Anti-IgG-C3d* polispesifik kartı göstermektedir.



Resim-2: Birinci kart A-B-D-ctl-A1-B hazır kartı, ikinci ve üçüncü kartlar ise Nötral kartı göstermektedir.

Donörlerin EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden, dilüsyonda serum fizyolojik kullanılarak % 5'lik eritrosit süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyonlardan uygun mikro kuyulara 10 µL dilüe edilmiş eritrosit süspansiyonu damlatılarak reaksiyon gözlemlendi ve kan grubu tayini yapıldı. **Tablo-3.1**'de ABO kan gruplama kartı ile gerçekleştirilen uygulama, ABO kan gruplama çizelgesi şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 3.1: ABO kan gruplama çalışma çizelgesi.

	Kuyucuklar					
	A	B	D	Kontrol	A ₁	B
Affirmagen A ₁ (%3 lük)	-	-	-	-	10 µL	-
Affirmagen B (%3 lük)	-	-	-	-	-	10 µL
Donörün plazması	-	-	-	-	40 µL	40 µL
Donörün eritrosit süspansiyonu	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	-	-

3.2.1.2. Reverse Gruplama

Affirmagen A₁ ve **Affirmagen B** %3'lük eritrosit hücreleri, **A-B-D-ctl-A1-B** (Anti-A/Anti-B/Anti-D/Control/Reverse Diluent; *Ortho Clinical Diagnostics, UK*) kan gruplama kartındaki A1 ve B mikro kuyularına 10 µL olarak kondu. Daha sonra EDTA'lı tüpe alınan kanlardan santrifüjle ayrılan plazmalar bu iki mikro kuyuya

40 µL olarak mikro pipet yardımıyla eklendi. Forward ve reverse gruplama için kartlar jel santrifügasyon testleri için özel tasarlanmış santrifüj Ortho BioVue System Santrifüjü (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) kullanılarak 5 dakika süreyle santrifüj edildi ve değerlendirildi.

Major kan gruplama testleri tam otomatik kan gruplama cihazı Ortho AutoVue Innova Cihazı'nda (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) yapıldı.

3.2.1.3. Testlerin Yorumlanması

Kolon aglütinasyon yönteminde; santrifüj işlemi sonrası eğer aglütine olan hücreler mikro kuyudaki cam küreciklerin üstünde kırmızı bir çizgi oluşturuyor veya küreciklerin içine dağılıyorsa reaksiyon **pozitif**; hücreler tümüyle mikro kuyunun tabanına çöküyorsa **negatif** olarak yorumlanmaktadır. Pozitif sonuçlar ise aglütine olan eritrositlerin cam küreciklerde dağılış biçimlerine göre 1 ile 4 derece arasında (+1, +2, +3 ve +4 olmak üzere) değerlendirilmektedir.

ABO forward gruplaması için kullanılan yorumlama **Tablo-3.2'**de özetlenmiştir.

Tablo 3.2: ABO kan gruplaması reaksiyonlarının değerlendirilmesi

Reaksiyon Şiddeti						Kan Grubu ABO/Rh
Antijen A	Antijen B	Antijen D	Antikor A ₁	Antikor B	Kontrol	
+ 4	<i>Negatif</i>		<i>Negatif</i>	+4		<i>A</i>
<i>Negatif</i>	+ 4		+ 4	<i>Negatif</i>		<i>B</i>
+ 4	+ 4		<i>Negatif</i>	<i>Negatif</i>		<i>AB</i>
<i>Negatif</i>	<i>Negatif</i>		+ 4	+ 4		<i>O</i>
		+ 4				<i>Rh (+)</i>
		+ 4				<i>D varyant</i>
		<i>Negatif</i>				<i>Rh (-)</i>

3.2.2. İzohemaglutinin Titre Çalışması

Donörlerin kan bağışı sırasında EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 5000 rpm'de 1 dakika masa üstü santrifüjünde [*Universal 320R masaüstü santrifüjü (Hettich Zentrifugen)*] santrifüj edildi. Santrifüj sonrası donörlerin ayrılan plazmaları titre çalışması için sırası ile 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512, 1:1024 ve 1:2048 oranlarında serum fizyolojik ile dilüe edildi.

3.2.2.1. Ig M titresi

Bağışçıkların dilüe edilen plazmaları Ig M titre çalışması için **Neutral** (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) kartlara 40 µL miktarında kondu. Daha sonra ticari olarak %3'lük konsantrasyonda hazırlanmış **Affirmagen A₁** (% 3, 10 mL, *Ortho Clinical Diagnostics, UK*) ve **Affirmagen B** (% 3, 10 mL, *Ortho Clinical Diagnostics, UK*) eritrosit hücreleri 10 µL miktarında Tablo 3.3'de Ig M titresi için izohemaglutinin çizelgesinde tanımlandığı gibi mikro kuyulara eklendi. Kartlar oda ısısında Ortho BioVue System inkübatöründe (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) 15 dakika inkübe edildi. Daha sonra Ortho BioVue System santrifüjünde (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) 5 dakika santrifüje edilerek değerlendirildi.

Tablo 3.3: IgM titresi için izohemaglutinin çalışma çizelgesi.

MİKRO KUYUCUKLAR (Ig M titresi için)						
	Nötral 1:2	Nötral 1:4	Nötral 1:8	Nötral 1:16	Nötral 1:...	Nötral 1:2048
1:1 oranda dilüe plazma serisi 1. Tüp (1:2 titre)	40µL	-	-	-	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 2. Tüp (1:4 titre)	-	40µL	-	-	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 3. Tüp (1:8 titre)	-	-	40µL	-	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 4. Tüp (1:16 titre)	-	-	-	40µL	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi ... Tüp (1:.. titre)	-	-	-	-	40µL	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 11. Tüp (1:2048 titre)	-	-	-	-	-	40µL
Affirmagen A1 veya Affirmagen B	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL

3.2.2.2. Ig G titresi

Bağışçılarının dilüe edilen plazmaları Ig G titre çalışması için tavşan ve mürin kaynaklı monoklonal **Anti-Ig G-C3d polispesifik** (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) içeren mikro kuyulara 40 µL miktarında konuldu. Daha sonra ticari olarak %3'lük konsantrasyonda hazırlanmış **Affirmagen A₁** (%3, 10 mL, *Ortho Clinical Diagnostics, UK*) ve **Affirmagen B** (%3, 10 mL, *Ortho Clinical Diagnostics, UK*) eritrosit hücreleri 10 µL miktarında Tablo-3.4'te Ig G titresi için izohemaglutinin çalışma çizelgesinde tanımlandığı gibi mikro kuyulara eklendi. Kartlar oda ısısında Ortho BioVue System inkübatöründe (*Ortho Clinical Diagnostics, UK*) 15 dakika inkübe edildi. Daha sonra

Ortho BioVue System santrifüjünde (*Ortho Clinical Dignostics, UK*) 5 dakika santrifüje edilerek değerlendirildi.

Tablo 3.4: Ig G titresi için izohemaglutinin çalışma çizelgesi.

MİKRO KUYUCUKLAR (Ig G titresi için)						
	Polispesifik 1:2	Polispesifik 1:4	Polispesifik 1:8	Polispesifik 1:16	Polispesifik 1:...	Polispesifik 1:2048
1:1 oranda dilüe plazma serisi 1. Tüp (1:2 titre)	40µL	-	-	-	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 2. Tüp (1:4 titre)	-	40µL	-	-	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 3. Tüp (1:8 titre)	-	-	40µL	-	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 4. Tüp (1:16 titre)	-	-	-	40µL	-	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi ... Tüp (1:.. titre)	-	-	-	-	40µL	-
1:1 oranda dilüe plazma serisi 11. Tüp (1:2048 titre)	-	-	-	-	-	40µL
Affirmagen A1 veya Affirmagen B	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL

3.2.2.3. Testlerin Yorumlanması

Kolon aglutinasyon yönteminde santrifüj işlemi sonrasında aglutine olan hücreler mikro kuyudaki cam küreciklerin üstünde kırmızı bir çizgi oluşturuyor veya cam küreciklerin içine dağılıyorsa reaksiyon **pozitif**; hücreler tümüyle mikro kuyudaki cam küreciklerin tabanına çöküyorsa **negatif** olarak yorumlanmaktadır. Pozitif sonuçlar ise aglutine olan eritrositlerin cam boncuklar arasında dağılış biçimlerine göre 1 ile 4 derece arasında (+1, +2, +3 ve +4 olmak üzere) değerlendirilmektedir.

Son pozitif reaksiyonun görüldüğü plazma dilüsyonu ise izohemaglutininin titre değerini vermektedir.

3.2.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler **NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA)** programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (*Frekans, Oran, Minimum, Maksimum, Medyan*) yanı sıra; niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında **Mann Whitney U** testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise **Fisher's Exact test** ve **Yates' Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare)** kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak ise $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeyleri değerlendirilmiştir.

3.2.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 07.03.2014 tarihinde onaylanmıştır (Dosya no: 2014/464).

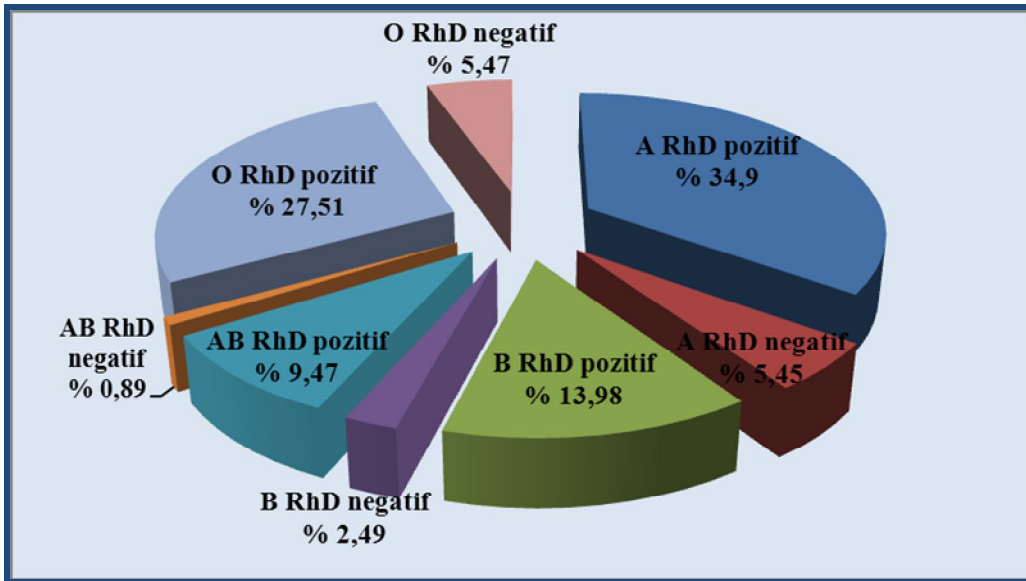
4. BULGULAR

4.1. DONÖRLERİN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ

İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında toplam 3708 donör tarafından kan bağıışı yapıldı. Kan bağıışında bulunan donör popülasyonunda en sık görülen kan grubunun % 40,35 oranı ile A kan grubu olduğu; en az sıklıkta görülen kan grubunun ise % 10,36 oranı ile AB kan grubu olduğu tespit edildi. 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran tüm donör popülasyonundaki major kan gruplarının dağılımı **Tablo-4.1.** ve **Grafik-4.1'**de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağıışçılarındaki major kan gruplarının dağılımı

Kan Grubu	ABO/D Fenotipi	Donör Sayısı (n)	Yüzde (%)
A	A RhD pozitif	1.294	34,9
	A RhD negatif	202	5,45
B	B RhD pozitif	515	13,98
	B RhD negatif	90	2,49
AB	AB RhD pozitif	351	9,47
	AB RhD negatif	33	0,89
O	O RhD pozitif	1020	27,51
	O RhD negatif	203	5,47



Grafik 4-1: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağıışçılarındaki major kan gruplarının dağılımı

Çalışmamızda 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran 3708 gönüllü kan bağışçısı (donör) popülasyonundan rastgele seçilen 335 A kan grubu, 335 B kan grubu ve 335 O kan grubuna sahip kan bağışçıların izohemaglutinin titreleri değerlendirildi. Çalışmaya alınan olgular; kadın ile erkek olmak üzere cinsiyetlerine göre ve 18-25 yaş, 26-35 yaş, 36-45 yaş, 46-55 yaş ve 55 yaş üstü olmak üzere dekadlarına göre değerlendirildi. Çalışma % 95,2'si (n=957) erkek, % 4,8'i (n=48) kadın olmak üzere toplam 1005 olgu ile yapıldı. Olguların yaşları 18 ile 59 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş $33,96 \pm 8,86$ yıl idi. Olguların % 19,5'i (n=196) 18-25 yaş aralığında iken, % 40,3'ü (n=405) 26-35 yaş, % 28,9'u (n=290) 36-45 yaş, % 10,1'i (n=102) 46-55 yaş aralığında ve % 1,2'si (n=12) 55 yaş üzerinde idi. Gönüllü kan bağışçısı olarak başvuran kan bağışçıların en sık 26-35 yaş arası kan bağışçıları olduğu görüldü. 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçısı popülasyonunun yaş ve cinsiyet dağılımları **Tablo-4.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçısı popülasyonunun yaş ve cinsiyet dağılımları

	Min-Mak	Ort \pm SD
Yaş	18-59	33,96 \pm 8,86
	(n)	(%)
Dekad	18-25	196
	26-35	405
	36-45	290
	46-55	102
	>55	12
Cinsiyet	Erkek	957
	Kadın	48

A kan grubuna sahip 335 olgunun % 83,0'ünün (n=278) A Rh D pozitif, % 17,0'sinin (n=57) A Rh negatif; B kan grubuna sahip 335 olgunun % 86,0'sının (n=288) B Rh pozitif, % 14,0'ünün (n=47) B Rh negatif ve O kan grubuna sahip 335 olgunun ise % 84,5'inin (n=283) O Rh pozitif, % 15,5'inin (n=52) O Rh negatif olduğu belirlendi. 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne

başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonundan rastgele seçilen bireylerin kan gruplarının ABO/Rh fenotiplerine ilişkin dağılımları **Tablo-4.3**'te verilmiştir.

Tablo 4.3: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonundan rastgele seçilen bireylerin kan gruplarının ABO/Rh fenotiplerine ilişkin dağılımları

Kan Grubu	ABO/D Fenotipi	n	%
A (n=335)	Rh D Pozitif	278	83,0
	Rh D Negatif	57	17,0
B (n=335)	Rh D Pozitif	288	86,0
	Rh D Negatif	47	14,0
0 (n=335)	Rh D Pozitif	283	84,5
	Rh D Negatif	52	15,5

1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonundan rastgele seçilerek çalışmaya alınan 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip kan bağışçıları da aynı tarihlerde başvuran tüm gönüllü kan bağışçılarına benzer şekilde; kadın ile erkek olmak üzere cinsiyetlerine göre ve 18-25 yaş, 26-35 yaş, 36-45 yaş, 46-55 yaş ve 55 yaş üstü olmak üzere dekadlarına göre değerlendirildi. Buna göre; çalışmaya alınan eşit sayıdaki A, B ve O kan grubuna sahip olgularda; en sık gönüllü kan bağışçısı olma yaşı; oranlar sırası ile A kan grubu için % 41,5 (n=139) , B kan grubu için % 40,6 (n=136) ve O kan grubu için % 38,8 (n=130) olmak üzere 26-35 yaş arasında idi ve bu yaş aralığının, aynı tarihler arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran tüm kan bağışçı popülasyonunda tespit edilen yaş aralığı ile benzer olduğu belirlendi. Yine çalışmamıza rastgele seçilerek alınan 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip kan bağışçıları; oranları sırası ile A kan grubu için % 96,7 (n=324), B kan grubu için % 93,7 (n=314) ve O kan grubu için % 95,2 (n=319) olmak üzere erkek cinsiyet kadın cinsiyete göre belirgin olarak baskındı. 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonundan rastgele seçilen bireylerin kan gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları **Tablo 4.4**'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonundan rastgele seçilen bireylerin kan gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları

		Kan Grupları		
		A	B	O
		n (%)	n (%)	n (%)
Dekad	18-25	58 (%17,3)	75 (%22,4)	63 (%18,8)
	26-35	139 (%41,5)	136 (%40,6)	130 (%38,8)
	36-45	98 (%29,3)	91 (%27,2)	101 (%30,1)
	46-55	35 (%10,4)	30 (%9,0)	37 (%11,0)
	>55	5 (%1,5)	3 (%0,9)	4 (%1,2)
Cinsiyet	Erkek	324 (%96,7)	314 (%93,7)	319 (%95,2)
	Kadın	11 (%3,3)	21 (%6,3)	16 (%4,8)

Çalışmaya alınan her üç kan grubunda da gönüllü kan bağışçısı olma açısından en sık görülen ilk iki yaş aralığı kırmızı ile boyanmıştır.

Çalışmaya alınan 335 B kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerdeki Anti- A Ig M ve Anti-A Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar dekad ve cinsiyet gözetmeksizin değerlendirildiğinde; B kan grubu için Anti-A Ig M titrelerinin 1:1 ile 1: 256, Anti-A Ig G titrelerinin 1:2 ile 1: 1024 arasında değiştiği; O kan grubu için Anti-A Ig M titrelerinin 1:1 ile 1: 512, Anti-A Ig G titrelerinin 1:8 ile 1:2048 arasında değiştiği belirlendi.

B kan grubu olgularında Anti-A Ig M açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 26,9'unda (n=90) **1:8**, % 25,4'ünde (n=85) **1:16** ve % 19,4'ünde (n=65) ise **1:4** titrede Anti-A Ig M bulunmakta idi. Ayrıca **B kan grubu olgularında Anti-A Ig G** açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 24,5'inde (n=82) **1:128**, % 21,2'sinde (n=71) **1:64** ve % 20,6'sında (n=69) ise **1:32** titrede Anti-A Ig G bulunmakta idi.

O kan grubu olgularında Anti-A Ig M açısından en sık ilk iki titre değerine bakıldığında; olguların % 28,4'ünde (n=95) **1:32** ve % 26,9'unda (n=90) **1:64** titrede Anti-A Ig M bulunmakta idi. Ayrıca **O kan grubu olgularında Anti-A Ig G** açısından en sık ilk iki titre değerine bakıldığında; olguların % 36,1'inde (n=121) **1:512** ve % 26'sında (n=87) **1:256** titrede Anti-A Ig G bulunmakta idi. O kan grubuna sahip kan bağışçılarının en sık

görülen üçüncü ve dördüncü titre değerlerinin birbirine yakın oranlarda bulunması nedeni ile bu kan grubuna sahip bireylerde en sık ilk iki titre değeri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 335 B kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerde dekad ve cinsiyet gözetmeksizin yapılan Anti- A Ig M ve Anti-A Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar **Tablo-4.5**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: 335 B kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerde dekad ve cinsiyet gözetmeksizin yapılan Anti- A Ig M ve Anti-A Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar

		B Grubu	O Grubu
		n (%)	n (%)
Anti-A Ig M	1: 1	11 (%3,3)	1 (%0,3)
	1: 2	29 (%8,7)	4 (%1,2)
	1: 4	65 (%19,4)	7 (%2,1)
	1: 8	90 (%26,9)	25 (%7,5)
	1: 16	85 (%25,4)	49 (%14,6)
	1: 32	37 (%11,0)	95 (%28,4)
	1: 64	13 (%3,9)	90 (%26,9)
	1: 128	4 (%1,2)	51 (%15,2)
	1: 256	1 (%0,3)	12 (%3,6)
	1: 512	0 (%0)	1 (%0,3)
Anti-A Ig G	1: 2	2 (%0,6)	0 (%0)
	1: 4	10 (%3,0)	0 (%0)
	1: 8	13 (%3,9)	1 (%0,3)
	1: 16	38 (%11,3)	1 (%0,3)
	1: 32	69 (%20,6)	4 (%1,2)
	1: 64	71 (%21,2)	22 (%6,6)
	1: 128	82 (%24,5)	46 (%13,7)
	1: 256	42 (%12,5)	87 (%26,0)
	1: 512	5 (%1,5)	121 (%36,1)
	1: 1024	3 (%0,9)	50 (%14,9)
1: 2048	0 (%0)	3 (%0,9)	

Çalışmaya alınan B kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarda en sık tespit edilen ilk üç titre ve O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarda en sık tespit edilen ilk iki titre **kırmızı** ile boyanmıştır.

Çalışmaya alınan 335 A kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerdeki Anti- B Ig M ve Anti-B Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar dekad ve cinsiyet gözetmeksizin değerlendirildiğinde; A kan grubu için Anti-B Ig M titrelerinin 1:2 ile 1: 128, Anti-A Ig G titrelerinin 1:2 ile 1: 1024 arasında değiştiği; O kan grubu için Anti-B Ig M titrelerinin 1:1 ile 1: 512, Anti-A Ig G titrelerinin 1:8 ile 1:2048 arasında değiştiği belirlendi.

A kan grubu olgularında Anti-B Ig M açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 26,9'unda (n=90) **1:8**, % 21,8'inde (n=73) **1:16** ve % 18,2'sinde (n=61) ise **1:4** titrede Anti-B Ig M bulunmakta idi. Ayrıca **A kan grubu**

olgularında Anti-B Ig G açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; Olguların % 23,9'unda (n=80) **1:32**, % 22,7'sinde (n=76) **1:64** ve % 17,3'ünde (n=58) ise en sık **1:16** titrede Anti-B IgG bulunmakta idi.

O kan grubu olgularında Anti-B Ig M açısından en sık ilk iki titre değerine bakıldığında; olguların % 36,1'inde (n=121) **1:32** ve % 19,1'inde (n=64) **1:16** titrede Anti-B Ig M bulunmakta idi. Ayrıca *O kan grubu olgularında Anti-B Ig G* açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 27,8'inde (n=93) **1:256**, %26,6'sında (n=89) **1:512** ve % 22,1'inde (n=74) **1:128** titrede Anti-B Ig G bulunmakta idi. O kan grubuna sahip kan bağışçuların Anti-B Ig M titreleri açısından en sık görülen üçüncü ve dördüncü titre değerlerinin birbirine yakın oranlarda bulunması nedeni ile bu kan grubuna sahip bireylerde en sık ilk iki titre değeri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 335 A kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerde dekad ve cinsiyet gözetmeksizin yapılan Anti- B Ig M ve Anti-B Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar **Tablo-4.6**'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: 335 A kan grubu ve 335 O kan grubu bireylerde dekad ve cinsiyet gözetmeksizin yapılan Anti- B Ig M ve Anti-B Ig G titrelerine ilişkin dağılımlar

		A Grubu	O Grubu
		n (%)	n (%)
Anti-B Ig M	1: 2	51 (%15,2)	7 (%2,1)
	1: 4	61 (%18,2)	10 (%3,0)
	1: 8	90 (%26,9)	46 (%13,7)
	1: 16	73 (%21,8)	64 (%19,1)
	1: 32	39 (%11,6)	121 (%36,1)
	1: 64	18 (%5,4)	55 (%16,4)
	1: 128	3 (%0,9)	26 (%7,8)
	1: 256	0 (%0)	4 (%1,2)
	1: 512	0 (%0)	2 (%0,6)
	Anti-B Ig G	1: 2	2 (%0,6)
1: 4		3 (%0,9)	0 (%0)
1: 8		26 (%7,8)	2 (%0,6)
1: 16		58 (%17,3)	1 (%0,3)
1: 32		80 (%23,9)	15 (%4,5)
1: 64		76 (%22,7)	32 (%9,6)
1: 128		54 (%16,1)	74 (%22,1)
1: 256		31 (%9,3)	93 (%27,8)
1: 512		2 (%0,6)	89 (%26,6)
1:1024		3 (%0,9)	27 (%8,1)
1:2048	0 (%0)	2 (%0,6)	

Çalışmaya alınan A kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçularda en sık tespit edilen ilk üç titre ve O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçularda Anti-B Ig M açısından en sık tespit edilen ilk iki titre ve Anti-B Ig G açısından tespit edilen en sık ilk üç titre değeri **kırmızı** ile boyanmıştır.

1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçısı popülasyonundan rastgele seçtiğimiz ve çalışmamıza aldığımız 335 A kan grubu kan bağışçısında saptanan Anti- B Ig M / Ig G titreleri ile 335 B kan grubu kan bağışçısında saptanan Anti-A Ig M / Ig G titrelerinin ve O kan grubun kan bağışçılarında saptanan hem Anti-A Ig M / Ig G hem de Anti-B Ig M / Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımları incelendi.

B kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-A Ig M açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 26,8'inde (n=84) 1:8, % 25,5'inde (n=80) 1:16 ve % 20,1'inde (n=63) 1:4 titrede Anti-A IgM bulunmakta idi. Ayrıca B kan grubuna sahip kadın olgularda Anti-A Ig M açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 28,6'sında (n=6) 1:8, % 23,8'inde (n=5) 1:16 ve % 14,3'ünde (n=3) en sık 1:32 titrede Anti-A IgM bulunmakta idi. B kan grubuna sahip erkek olguların Anti-A IgM titrelerinin 1:1 ile 1:256 arasında değiştiği ve medyan değerinin 1:8 olduğu; kadın olguların Anti-A IgM titrelerinin ise 1:2 ile 1:128 arasında değiştiği ve medyan değeri 1:16 olduğu belirlendi. Buna göre; B kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-A IgM titreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi (p=0,122; p>0,05). 335 B kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A IgM titrelerinin dağılımı **Tablo-4.7'**de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: 335 B kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A IgM titrelerinin dağılımı

B Grubu	Erkek	Kadın
	n (%)	n (%)
1: 1	11 (%3,5)	0 (%0)
1: 2	27 (%8,6)	2 (%9,5)
1: 4	63 (%20,1)	2 (%9,5)
1: 8	84 (%26,8)	6 (%28,6)
1: 16	80 (%25,5)	5 (%23,8)
1: 32	34 (%10,8)	3 (%14,3)
1: 64	12 (%3,8)	1 (%4,8)
1: 128	2 (%0,6)	2 (%9,5)
1: 256	1 (%0,3)	0 (%0)
<i>Min / Mak</i>	1:1 / 1:256	1:2 / 1:128
<i>Medyan</i>	1:8	1:16
	<i>p</i>	0,122

Mann Whitney U Test

B kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-A Ig G açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 24,5'inde (n=77) 1:128, % 21,3'ünde (n=67) 1:32 ve % 21'inde (n=66) ise 1:64 titrede Anti-A IgG bulunmakta idi. B kan grubuna sahip kadın olgularda ise; Anti-A Ig G açısından en sık titre değeri, 1:64, 1:128 ve 1:256 titrelerinde eşit sayıda olgu olması nedeni ile belirlenemedi ve B kan grubuna sahip kadın olguların sayıca az olmasının da bu durumun oluşmasına negatif yönde etki ettiği düşünüldü. B kan grubu erkek olguların Anti-A Ig G titrelerinin 1:2 ile 1:1024 arasında değiştiği ve, medyan değerinin 1:64 olduğu; kadın olguların Anti-A Ig G titrelerinin ise 1:16 ile 1:512 arasında değiştiği ve medyan değerinin 1:128 olduğu saptandı. Buna göre; B kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-A Ig G titrelerinin istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılığının olduğu saptandı. (p=0,085; p>0,05). Ayrıca kadın olguların Anti-A IgG titrelerinin, erkek olgulara göre yüksek olması dikkat çekici idi. 335 B kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig G titrelerinin dağılımı **Tablo-4.8**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: 335 B kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig G titrelerinin dağılımı

B Grubu	Erkek	Kadın
	n (%)	n (%)
1: 2	2 (%0,6)	0 (%0)
1: 4	10 (%3,2)	0 (%0)
1: 8	13 (%4,1)	0 (%0)
1: 16	35 (%11,1)	3 (%14,3)
Anti A Ig G 1: 32	67 (%21,3)	2 (%9,5)
1: 64	66 (%21,0)	5 (%23,8)
1: 128	77 (%24,5)	5 (%23,8)
1: 256	37 (%11,8)	5 (%23,8)
1: 512	4 (%1,3)	1 (%4,8)
1: 1024	3 (%1,0)	0 (%0)
Min / Mak	1:2 / 1:1024	1:16 / 1:512
Medyan	1:64	1:128
	p	0,085

Mann Whitney U Test

A kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-B Ig M açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 26,2'sinde (n=85) 1:8, % 21,9'unda (n=71) 1:16 ve

% 18,8'inde (n=61) 1:4 titrede Anti-B IgM bulunmakta idi. Ayrıca A kan grubuna sahip kadın olgular incelendiğinde; Anti-B Ig M açısından en sık titre değerinin olguların % 45,5'inde (n=5) görülen 1:8 titre değeri olduğu tespit edildi. A kan grubu erkek olguların Anti-B Ig M titrelerinin 1:2 ile 1:128 arasında değiştiği ve medyan titre değerinin 1:8 olduğu; kadın olguların Anti-B Ig M titrelerinin 1:2 ile 1:32 arasında değiştiği ve medyan titre değerinin 1:8 olduğu belirlendi. Buna göre; A kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-B Ig M titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı ($p=0,847$; $p>0,05$); ancak erkek ve kadın olgularda Anti-B Ig M medyan titre değerinin benzer (1:8) olduğu gösterildi.

335 A kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig M titrelerinin dağılımı **Tablo-4.9**'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: 335 A kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig M titrelerinin dağılımı

A Grubu	Erkek	Kadın	
	n (%)	n (%)	
Anti-B IgM	1: 2	49 (%15,1)	2 (%18,2)
	1: 4	61 (%18,8)	0 (%0)
	1: 8	85 (%26,2)	5 (%45,5)
	1: 16	71 (%21,9)	2 (%18,2)
	1: 32	37 (%11,4)	2 (%18,2)
	1: 64	18 (%5,6)	0 (%0)
	1: 128	3 (%0,9)	0 (%0)
	<i>Min / Mak</i>	1:2 / 1:128	1:2 / 1:32
<i>Medyan</i>	1:8	1:8	
<i>p</i>		0,847	

Mann Whitney U Test

A kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-B Ig G açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 23,8'inde (n=77) 1:32, % 22,5'inde (n=73) 1:64 ve % 17,6'sında (n=57) ise 1:16 titrede Anti-B Ig G bulunmakta idi. Ayrıca A kan grubuna sahip kadın olgular incelendiğinde; Anti-B Ig G açısından en sık iki titre değerinin olguların % 27,3'ünde (n=3) 1:32 ile % 27,3'ünde (n=3) 1:64 olduğu saptandı. A kan grubu erkek olguların Anti-B Ig G titrelerinin 1:2 ile 1:1024 arasında, kadın olguların Anti-B Ig G titrelerinin ise 1:2 ile 1:256 arasında değişmekte olduğu; hem erkek hem kadınlariçin medyan titre değerinin ise 1:32 olduğu belirlendi. Buna

göre; A kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-B Ig G titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,586$; $p>0,05$). 335 A kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig G titrelerinin dağılımı Tablo-4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10: 335 A kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig G titrelerinin dağılımı

A Grubu	Erkek	Kadın
	n (%)	n (%)
1: 2	1 (%0,3)	1 (%9,1)
1: 4	3 (%0,9)	0 (%0)
1: 8	25 (%7,7)	1 (%9,1)
1: 16	57 (%17,6)	1 (%9,1)
1: 32	77 (%23,8)	3 (%27,3)
1: 64	73 (%22,5)	3 (%27,3)
1: 128	53 (%16,4)	1 (%9,1)
1: 256	30 (%9,3)	1 (%9,1)
1: 512	2 (%0,6)	0 (%0)
1: 1024	3 (%0,9)	0 (%0)
<i>Min / Mak</i>	1:2 / 1:1024	1:2 / 1:256
<i>Medyan</i>	1:32	1:32
	<i>p</i>	0,586

Mann Whitney U Test

O kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-B Ig M açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 35,7'sinde ($n=114$) 1:32, % 19,7'sinde ($n=63$) 1:16 ve % 16,6'sında ($n=53$) ise 1:64 titrede Anti-B IgM bulunmakta idi. Ayrıca O kan grubuna sahip kadın olgularda Anti-B Ig M açısından en sık iki titre değerine bakıldığında; olguların % 43,8'inde ($n=7$) 1:32 ile % 25'inde ($n=4$) 1:128 titrede Anti-B Ig M bulunmakta idi. O kan grubu erkek olguların Anti-B Ig M titrelerinin 1:2 ile 1:512 arasında değiştiği ve medyan değerinin 1:32 olduğu; kadın olguların Anti-B Ig M titrelerinin ise 1:16 ile 1:256 arasında değişmekte olup medyan değerinin 1:128 olduğu belirlendi. Buna göre; O kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-B Ig M titreleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) ve O kan grubuna sahip kadın olguların Anti-B Ig M titreleri, erkek olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Bu durum; kadınlardaki gebelik ve otoimmün hastalıklar gibi cinse spesifik nedenlerle gelişen antikor üretiminin erkeklere nazaran

daha yüksek seviyelerde olması ile açıklandı. 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig M titrelerinin dağılımı **Tablo-4.11**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig M titrelerinin dağılımı

0 Grubu	Erkek	Kadın
	n (%)	n (%)
1: 2	7 (%2,2)	0 (%0)
1: 4	10 (%3,1)	0 (%0)
1: 8	46 (%14,4)	0 (%0)
1: 16	63 (%19,7)	1 (%6,3)
Anti-B IgM 1: 32	114 (%35,7)	7 (%43,8)
1: 64	53 (%16,6)	2 (%12,5)
1: 128	22 (%6,9)	4 (%25,0)
1: 256	2 (%0,6)	2 (%12,5)
1: 512	2 (%0,6)	0 (%0)
<i>Min / Mak</i>	1:2 / 1:512	1:16 / 1:256
<i>Medyan</i>	1:32	1:128
	<i>p</i>	0,001**
<i>Mann Whitney U Test</i>	**p<0,01	

O kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-B Ig G açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların %28,5'inde (n=91) 1:256, %26,6'sında (n=85) 1:512 ve %22,6'sında (n=72) ise 1:128 titrede Anti-B Ig G bulunmakta idi. Ayrıca O kan grubuna sahip kadın olgularda Anti-B Ig G açısından en sık iki titre değeri, olguların % 31,3'ünde (n=5) saptanan 1:1024 ile %25'inde (n=4) saptanan 1:512 titre değeri olarak belirlendi. O kan grubu erkek olguların Anti-B Ig G titrelerinin 1:8 ile 1:2048 arasında değiştiği ve medyan değerinin 1:256 olduğu; kadın olguların Anti-B Ig G titre değerlerinin ise 1:64 ile 1:2048 arasında değiştiği ve medyan değerinin 1:512 olduğu tespit edildi. Buna göre; O kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-B IgG titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,017; p<0,05); ancak O kan grubu kadınların Anti-B Ig G titrelerinin, erkeklere oranla anlamlı seviyede yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum; O kan grubu Anti- B Ig M titrelerindeki benzer olarak kadın bireylerin daha yüksek seviyelerde antikor üretimi ile açıklandı. 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig G titrelerinin dağılımı **Tablo-4.12**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-B Ig G titrelerinin dağılımı

0 Grubu	Erkek (n=324)	Kadın (n=11)
	n (%)	n (%)
1: 8	2 (%0,6)	0 (%0)
1: 16	1 (%0,3)	0 (%0)
1: 32	15 (%4,7)	0 (%0)
1: 64	30 (%9,4)	2 (%12,5)
Anti-B IgG 1: 128	72 (%22,6)	2 (%12,5)
1: 256	91 (%28,5)	2 (%12,5)
1: 512	85 (%26,6)	4 (%25,0)
1: 1024	22 (%6,9)	5 (%31,3)
1: 2048	1 (%0,3)	1 (%6,3)
<i>Min / Mak</i>	1:8 / 1:2048	1:64 / 1:2048
<i>Medyan</i>	1:256	1:512
	<i>p</i>	0,017*
<i>Mann Whitney U Test</i>	<i>*p<0,05</i>	

O kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-A Ig M açısından en sık ilk üç titre değerine bakıldığında; olguların % 28,5'inde (n=91) **1:32**, % 27,3'ünde (n=87) **1:64** ve % 15,4'ünde (n=49) ise **1:128** titrede Anti-A Ig M bulunmakta idi. Ayrıca **O kan grubuna sahip kadın olgularda Anti-A Ig M** açısından en sık üç titre değerine bakıldığında; olguların % 25'inde (n=4) **1:32**, % 25'inde (n=4) **1:256** ve % 18,8'inde (n=3) ise **1:64** titrede Anti-A Ig M bulunmakta idi. O kan grubu erkek olguların Anti-A Ig M titrelerinin **1:1** ile **1:512** arasında değiştiği ve medyan değerinin 1:32 olduğu; kadın olguların Anti-A Ig M titrelerinin ise **1:4** ile **1:256** arasında değiştiği ve medyan değerinin 1:64 olduğu saptandı. Buna göre; O kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-A Ig M titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,123; p>0,05). 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig M titrelerinin dağılımı **Tablo-4.13**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig M titrelerinin dağılımı

0 Grubu	Erkek		Kadın
	n (%)		n (%)
Anti-A IgM	1:1	1 (%0,3)	0 (%0)
	1:2	4 (%1,3)	0 (%0)
	1:4	6 (%1,9)	1 (%6,3)
	1:8	25 (%7,8)	0 (%0)
	1:16	47 (%14,7)	2 (%12,5)
	1:32	91 (%28,5)	4 (%25,0)
	1:64	87 (%27,3)	3 (%18,8)
	1:128	49 (%15,4)	2 (%12,5)
	1:256	8 (%2,5)	4 (%25,0)
	1:512	1 (%0,3)	0 (%0)
	<i>Min / Mak</i>	1:1 / 1:512	1:4 / 1:256
<i>Medyan</i>	1:32	1:64	
	<i>p</i>	0,123	
<i>Mann Whitney U Test</i>	<i>*p<0,05</i>		

O kan grubuna sahip erkek olgularda Anti-A Ig G açısından en sık ilk iki titre değerine bakıldığında; olguların % 37'sinde (n=118) 1:512 ve % 25,7'sinde (n=82) 1:256 titrede Anti-A IgG bulunmakta idi. Ayrıca O kan grubuna sahip kadın olgularda Anti-A Ig G açısından en sık titre değeri örnek sayılarının yetersiz ve oranların birbirine yakınlığı nedeni ile belirlenememekle birlikte en yüksek oranda örnek sayısı içeren titre değerleri, olguların % 31,3'ünde (n=5) 1:256, % 31,3'ünde (n=5) 1:1024 ve %18,8'inde (n=3) 1:512 titre değerleri idi. Buna göre; 0 kan grubu erkek olguların Anti-A IgG titrelerinin 1:8 ile 1:2048 arasında; kadın olguların Anti-A IgG titrelerinin ise 1:64 ile 1:2048 arasında değiştiği ve her iki cins açısından Anti-A Ig G medyan titre değerinin 1:512 olduğu tespit edildi. Ayrıca O kan grubuna sahip olguların cinsiyete göre Anti-A IgG titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,163; p>0,05). 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig G titrelerinin dağılımı **Tablo-4.14**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14: 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının cinsiyete göre Anti-A Ig G titrelerinin dağılımı

0 Grubu	Erkek (n=324)	Kadın (n=11)
	n (%)	n (%)
1:8	1 (%0,3)	0 (%0)
1:16	1 (%0,3)	0 (%0)
1:32	4 (%1,3)	0 (%0)
1:64	21 (%6,6)	1 (%6,3)
Anti-A IgG 1:128	45 (%14,1)	1 (%6,3)
1:256	82 (%25,7)	5 (%31,3)
1:512	118 (%37,0)	3 (%18,8)
1:1024	45 (%14,1)	5 (%31,3)
1:2048	2 (%0,6)	1 (%6,3)
<i>Min / Mak</i>	1:8 / 1:2048	1:64 / 1:2048
<i>Medyan</i>	1:512	1:512
	<i>p</i>	0,163

Mann Whitney U Test

1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran gönüllü kan bağışçı popülasyonundan rastgele seçilen 335 A kan grubu, 335 B kan grubu ve 335 O kan grubuna sahip kan bağışçısının yaş ve dekad gözetmeksizin yapılan Anti-A Ig M / G ve Anti-B Ig M / G titreleri değerlendirildiğinde; B kan grubuna sahip bireylerdeki Anti-A Ig M ile A kan grubuna sahip bireylerdeki Anti-B Ig M titre değerleri benzer idi ve en sık üç titre değeri sırası ile 1:8, 1:16 ve 1:4 idi. A kan grubuna sahip bireylerde medyan titre değerine göre belirlenen Anti-B Ig M ve Ig G titrelerinin cinsiyetle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmaması üzerine her titre değeri açısından Anti-B Ig M ve Ig G titrelerinin cinsiyete göre değişip değişmediği araştırıldı ve A kan grubuna sahip 335 gönüllü kan bağışçısının Anti-B Ig M ve Ig G titrelerinin cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlılığının bulunmadığı saptandı.

Tablo 4.15: 335 A kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

A Grubu	Erkek	Kadın	p
	n (%)	n (%)	
1:2	49 (%15,1)	2 (%18,2)	0,677
1:4	61 (%18,8)	0 (%0)	0,226
1:8	85 (%26,2)	5 (%45,5)	0,173
Anti-B Ig M 1:16	71 (%21,9)	2 (%18,2)	1,000
1:32	37 (%11,4)	2 (%18,2)	0,373
1:64	18 (%5,6)	0 (%0)	1,000
1:128	3 (%0,9)	0 (%0)	1,000

Fisher's Exact Test

A kan grubuna sahip rastgele seçilen 335 gönüllü kan bağışçısının Anti-B Ig M titreleri cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 4.16: 335 A kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

A Grubu	Erkek	Kadın	p
	n (%)	n (%)	
1:2	1 (%0,3)	1 (%9,1)	1,000
1:4	3 (%0,9)	0 (%0)	1,000
1:8	25 (%7,7)	1 (%9,1)	0,595
1:16	57 (%17,6)	1 (%9,1)	0,697
Anti-B Ig G 1:32	77 (%23,8)	3 (%27,3)	0,728
1:64	73 (%22,5)	3 (%27,3)	0,717
1:128	53 (%16,4)	1 (%9,1)	1,000
1:256	30 (%9,3)	1 (%9,1)	1,000
1:512	2 (%0,6)	0 (%0)	1,000
1:1024	3 (%0,9)	0 (%0)	1,000

Fisher's Exact Test

A kan grubuna sahip rastgele seçilen 335 gönüllü kan bağışçısının Anti-B Ig G titreleri cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

B kan grubuna sahip rastgele seçilen 335 gönüllü kan bağışçısında medyan titre değerine göre belirlenen Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyetle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı; ancak Anti-A Ig G titrelerinin cinsiyetle arasında anlamlılığa

yakın bir ilişki olduğunun belirlenmesi üzerine A kan grubuna sahip bireylerdeki Anti-B Ig M ve Ig G titreleri ile benzer analiz B kan grubu bireylerin verilerine de uygulandı ve B kan grubuna sahip bağışçıların Anti-A IgM 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64 ve 1:256 titrelerinin cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$). Ayrıca Anti-A Ig G titrelerinin de cinsiyetlere göre istatistiksel analizinde bir ilişki saptanmadı; fakat kadınlardaki Anti-A Ig M 1:128 titre oranının, erkeklerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.021$; $p<0.05$). 335 B kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M ve Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri **Tablo-4.17** ve **4.18**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.17: 335 B kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

B Grubu	Erkek		Kadın	p
	n (%)		n (%)	
Anti-A Ig M	1:1	11 (%3,5)	0 (%0)	1,000
	1:2	27 (%8,6)	2 (%9,5)	0,701
	1:4	63 (%20,1)	2 (%9,5)	0,391
	1:8	84 (%26,8)	6 (%28,6)	‡1,000
	1:16	80 (%25,5)	5 (%23,8)	‡1,000
	1:32	34 (%10,8)	3 (%14,3)	0,715
	1:64	12 (%3,8)	1 (%4,8)	0,565
	1:128	2 (%0,6)	2 (%9,5)	0,021*
	1:256	1 (%0,3)	0 (%0)	1,000

Fisher's Exact Test

‡Yates' Continuity Correction Test

**p<0.05*

Tablo 4.18: 335 B kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

B Grubu	Erkek		Kadın	p
	n (%)		n (%)	
Anti A IgG	1:2	2 (%0,6)	0 (%0)	1,000
	1:4	10 (%3,2)	0 (%0)	1,000
	1:8	13 (%4,1)	0 (%0)	1,000
	1:16	35 (%11,1)	3 (%14,3)	0,719
	1:32	67 (%21,3)	2 (%9,5)	0,269
	1:64	66 (%21,0)	5 (%23,8)	0,783
	1:128	77 (%24,5)	5 (%23,8)	‡1,000
	1:256	37 (%11,8)	5 (%23,8)	0,161
	1:512	4 (%1,3)	1 (%4,8)	0,221
	1:1024	3 (%1,0)	0 (%0)	1,000

Fisher's Exact Test

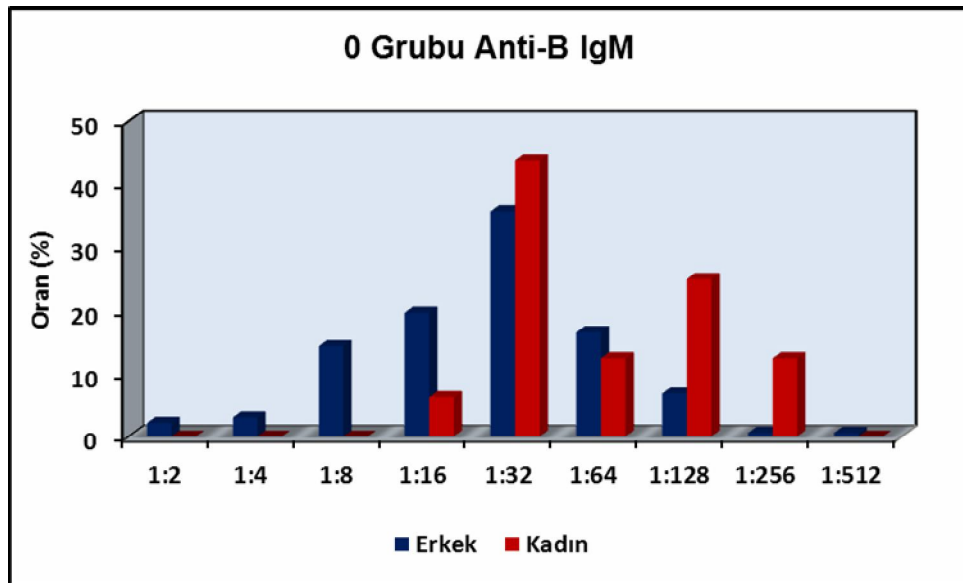
‡Yates' Continuity Correction Test

O kan grubuna sahip rastgele seçilen 335 gönüllü kan bağışçısının her bir titre değerinin cinsiyetlere göre istatistiksel anlamlılığı incelendiğinde; O kan grubu Anti-B IgM 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64 ve 1:512 titreleri cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$); kadınlarda 1:128 ve 1:256 titre oranlarının, erkeklerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.027$; $p=0.012$; $p<0.05$). Bu titrelerin cinsiyete göre dağılımları ve p değerleri **Tablo-4.19**'da gösterilmiş olup **Grafik-4.1**'de şematize edilmiştir.

Tablo 4.19: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

0 Grubu	Erkek	Kadın	p
	n (%)	n (%)	
1:2	7 (%2,2)	0 (%0)	1,000
1:4	10 (%3,1)	0 (%0)	1,000
1:8	46 (%14,4)	0 (%0)	0,142
1:16	63 (%19,7)	1 (%6,3)	0,325
1:32	114 (%35,7)	7 (%43,8)	‡0,701
1:64	53 (%16,6)	2 (%12,5)	1,000
1:128	22 (%6,9)	4 (%25,0)	0,027*
1:256	2 (%0,6)	2 (%12,5)	0,012*
1:512	2 (%0,6)	0 (%0)	1,000

Fisher's Exact Test ‡*Yates' Continuity Correction Test* * $p<0.05$



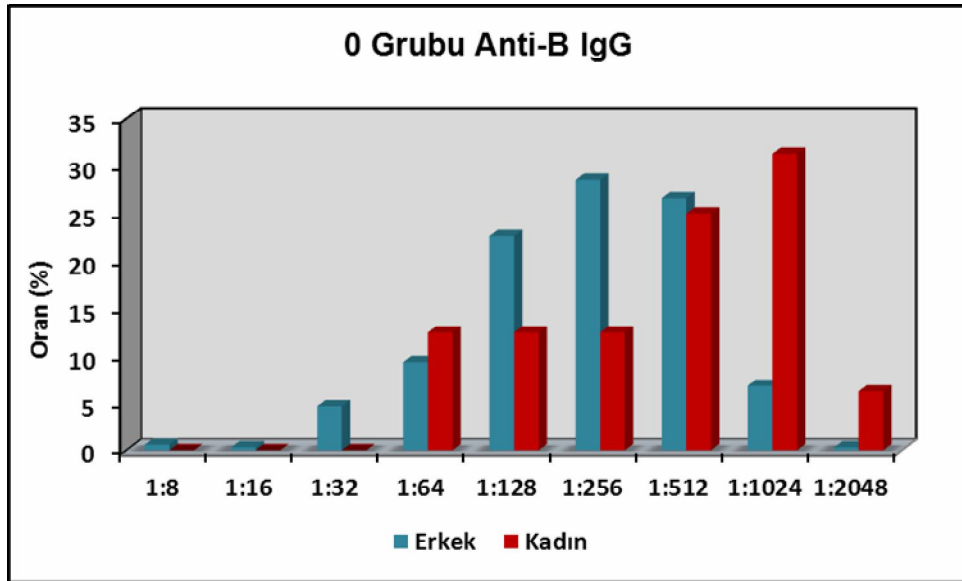
Grafik 4-2: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılım oranları şematize edilmiştir.

Çalışmaya alınan O kan grubuna sahip kan bağışçılarının Anti-B IgG 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512 ve 1:2048 titrelerinin cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği ($p>0.05$); ancak kadınlarda 1:1024 titre oranının, erkeklerden yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.005$; $p<0.01$). Anti-B Ig G titrelerinin cinsiyetlere göre dağılımı ve p değerleri **Tablo 4.20**'de gösterilmiş olup **Grafik4.2**'de titrelerin cinsiyetlere göre dağılım oranları şematize edilmiştir.

Tablo 4.20: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

0 Grubu	Erkek (n=324)	Kadın (n=11)	p
	n (%)	n (%)	
1:8	2 (%0,6)	0 (%0)	1,000
1:16	1 (%0,3)	0 (%0)	1,000
1:32	15 (%4,7)	0 (%0)	1,000
1:64	30 (%9,4)	2 (%12,5)	0,657
1:128	72 (%22,6)	2 (%12,5)	0,538
1:256	91 (%28,5)	2 (%12,5)	0,252
1:512	85 (%26,6)	4 (%25,0)	1,000
1:1024	22 (%6,9)	5 (%31,3)	0,005**
1:2048	1 (%0,3)	1 (%6,3)	0,093

Fisher's Exact Test ** $p<0.01$



Grafik 4-3: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-B Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılım oranları şematize edilmiştir.

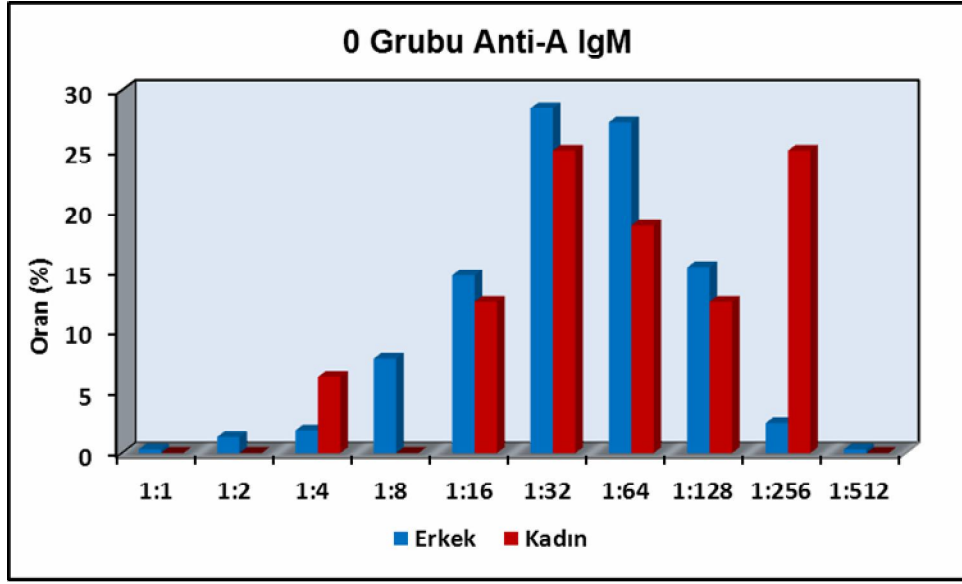
Son olarak; çalışmaya alınan O kan grubuna sahip kan bağışçılarının Anti-A Ig M 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128 ve 1:512 titrelerinin cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği ($p>0.05$);ancak kadınlarda 1:256 titre oranının, erkeklerden yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.001$; $p<0.01$) saptanırken; Anti-A IgG titrelerinin cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi($p>0.05$). 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M ve Anti-A Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri sırası ile **Tablo-4.21** ve **Tablo-4.22**'de gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlılığın tespit edildi Anti-A Ig M titre değerlerinin cinsiyete göre dağılım oranları **Grafik-4.3**'te şematize edilmiştir.

Tablo 4.21: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

0 Grubu	Erkek	Kadın	p
	n (%)	n (%)	
1:1	1 (%0,3)	0 (%0)	1,000
1:2	4 (%1,3)	0 (%0)	1,000
1:4	6 (%1,9)	1 (%6,3)	0,292
1:8	25 (%7,8)	0 (%0)	0,620
Anti-A IgM 1:16	47 (%14,7)	2 (%12,5)	1,000
1:32	91 (%28,5)	4 (%25,0)	1,000
1:64	87 (%27,3)	3 (%18,8)	0,573
1:128	49 (%15,4)	2 (%12,5)	1,000
1:256	8 (%2,5)	4 (%25,0)	0,001**
1:512	1 (%0,3)	0 (%0)	1,000

Fisher's Exact Test

****p<0.01**



Grafik 4-4: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılım oranları şematize edilmiştir.

Tablo 4.22: 335 O kan grubuna sahip gönüllü kan bağışçılarının Anti-A Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri

0 Grubu	Erkek (n=324)		Kadın (n=11)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
1:8	1 (%0,3)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
1:16	1 (%0,3)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
1:32	4 (%1,3)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
1:64	21 (%6,6)	1 (%6,3)	1 (%6,3)	1,000
1:128	45 (%14,1)	1 (%6,3)	1 (%6,3)	0,708
1:256	82 (%25,7)	5 (%31,3)	5 (%31,3)	0,572
1:512	118 (%37,0)	3 (%18,8)	3 (%18,8)	‡0,224
1:1024	45 (%14,1)	5 (%31,3)	5 (%31,3)	0,073
1:2048	2 (%0,6)	1 (%6,3)	1 (%6,3)	0,137

Fisher's Exact Test

‡Yates' Continuity Correction Test

5. TARTIŞMA

ABO kan grubu sistemi; günümüzde 300'den fazla kan grubu antijeni tanımlanmış olmasına rağmen kuvvetli antijenik yapılarına sekonder in vivo anlamlı klinik tablolar yaratması nedeni ile dünyanın çeşitli ülkelerinde yaşayan milyonlarca bireyin kan grubu tayininde rutin olarak kullanılan kan grubu sistemi haline gelmiştir (1).

ABO kan grubu sıklığı ve dağılımının dünya ülkelerine homojen bir yayılım göstermediği bilinmektedir. Bu nedenle; günümüzde pek çok ülkede kan merkezleri ve sağlık kuruluşları tarafından kan grubu sıklığının ülke içi ve ülkeler arası dağılımı ile kan gruplarının dekad, cinsiyet, ırk ve etnik kökenlere göre değişimi araştırılmaktadır. Biz de *İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran donörlerdeki izohemaglutinin titrelerini* değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda, ABO kan grubu sıklığının dekad ve cinsiyete göre dağılımını da inceleyerek Türkiye verileri ile karşılaştırdık.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) '**Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)**' tarafından desteklenen beş ayrı kan merkezine 10 yıl süresince başvuran toplam 3,1 milyon sağlıklı otolog veya allojenik kan bağışçısının (*donörün*) etnik ve ırksal bilgilerinin retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmada; Amerika'daki en sık görülen kan grubunun % 46,7 ile O kan grubu olduğu ve bunu sırası ile % 37,1 ile A kan grubu, % 12,2 B kan grubu ve % 4,1 AB kan grubunun izlediği; tüm donörlerin % 85,4'ünün Rh D *pozitif* ve % 14,6'sının ise Rh D *negatif* olduğu tespit edilmiştir. Etnik ve ırksal değerlendirme göz önüne alındığında; O kan grubunun Hispaniklerde (*Amerika'da yaşayan İspanyol veya Latin kökenli bireyler*) (%56,6) en sık olduğu, bu grubu sırası ile Kuzey Amerikalı Hintlilerin (% 54,6) ve Hispanik olmayan siyahların (% 50,2) izlediği belirtilmiştir. Ayrıca en yüksek Rh D *pozitiflik* oranı % 98 ile Asya donörlerinde bulunmuştur (200). Bu çalışmanın; büyük örneklem sayısı içermesi, etnik dağılımı irdeleyen bir çalışma olması ve ABD'nin kosmopolit yapısı dikkate alındığında tüm dünyadaki kan grubu dağılımını iyi yansıması nedeni ile ülkemizdeki kan grubu sıklığı ile karşılaştırılabilecek bir çalışma olduğu düşünüldü.

Avrupa’da ‘İngiltere Ulusal Kan Merkezi’nin İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda’daki 117 hastaneden toplanan 1,4 milyon kan örneğinden elde ettiği veriler baz alındığında O (% 45.5) ve A (% 39.9) kan grubu ülkedeki en sık kan grupları olmuş; her üç bölge ayrı ayrı ele alındığında da benzer veriler elde edilmiştir (201,202). İskandinav ülkeleri gibi kuzey ve orta Avrupa ülkelerinde ise A kan grubunun daha baskın olduğu görülmüştür (48).

Diğer ülkelerdeki ABO kan grubu dağılımı değerlendirildiğinde ise; Rusya’da A ve Mısır’da O kan grubunun sık olduğu bilinmektedir (203,204). Avustralya’da da orta Avrupa ülkelerine benzer olarak O ve A kan grubu sıklığının yüksek olduğu; bunun yanı sıra Afrika’da B kan grubu birey sayısının daha fazla olduğu görülmüştür (205). Bazı ülkelerde verilen kan grubu sıklıklarının ise aynı ülkede farklı bölgelerde yürütülen çalışmalar olması nedeni ile aynı bulunmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Örneğin; Güney Hindistan’da yapılan bir çalışmada ülkede O kan grubunun % 38,7 ile en sık kan grubu olduğu belirtilmesine karşın Kuzey Hindistan’da yapılan başka bir çalışmada en sık kan grubunun % 34,8 ile B kan grubu olduğu bildirilmiştir (206,207).

Kansu ile Şenyürek ve ark.’na göre; Türklerde ABO kan grupları üzerinde yapılan ilk araştırma, Hirsfeld tarafından 1918 yılında 500 gönüllü insanda yapılan bir araştırma olup denek sayısının azlığı ve verilerin istatistiksel analizler ile standardize edilememiş olması bu araştırmanın Türkiye genelini kapsayan nitelikli bir çalışma olmasını engellemiştir (208,209). Bu nedenle ABO kan gruplarıyla ilgili ülkemizdeki ilk geniş kitlesel ve istatistiki inceleme 1963 yılında Mizan ve ark.’nın yaptığı çalışmadır (210).

Ülkemizde ABO kan grubu dağılımı açısından en büyük veri tabanı Türk Kızılay’ına aittir. Türk Kızılayı, kan hizmetleri faaliyetlerini 2005 yılından bu yana “Güvenli Kan Temini Programı” kapsamında, 16 bölge kan merkezi (BKM) ve 62 kan bağış merkezi ile Sağlık Bakanlığı himayesinde yürütmektedir. Yapılan çalışmalara göre; 2013 yılına göre 2014 yılında kan bağışlarında % 13’lük bir artış tespit edilmiş olup 2016 yılı sonunda ülkenin kan bileşen ihtiyacı olarak hesaplanan 2.500.000 ünite kan bağışına ulaşılması planlanmaktadır.

ABO kan grubu sıklığı açısından 2010 yılında Türk Kızılayı tarafından 2.207.583 kişinin başvurduğu donör grubunda yapılan geniş kapsamlı çalışmada; A kan

grubu birey sıklığı % 42,30; O kan grubu birey sıklığı % 33,80; B kan grubu birey sıklığı % 16,26 ve toplam AB kan grubu birey sıklığı % 7,63 olarak bulunmuştur (2). 2012 yılından itibaren '**Kızılay Kan Merkezi**'ne başvuran kan bağışçılarında her sene düzenli olarak yapılan kan grubu sıklığı araştırmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (211).

Ülkemizde olduğu kadar bulunduğumuz ilde de kan grubu sıklığının bilinmesi kritik önem teşkil etmektedir. 2013 yılında '**İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi**' ne gönderilen kan örneklerinden 87.354'ü kan grubu tayini, 4295'i Rh alt grup tayini ve 48.619'u cross match tayini olmak üzere toplam 100.268 test çalışılmıştır. Ayrıca çeşitli aferez yöntemleri kullanılarak 29.104 eritrosit süspansiyonu, 20.290 taze donmuş plazma, 19.037 random trombosit süspansiyonu, 3.794 aferez trombosit süspansiyonu, 349 kriyopresipitat, 106 aferez granulosit süspansiyonu ve 19 tam kan olmak üzere toplam 72.699 kan ürünü bileşeni hazırlanarak hastanemizde ve İstanbul ilindeki diğer hastanelerde kullanılmıştır. Kan merkezimizin kan grubu tayini açısından bu kadar büyük ölçekli örnek elde etme potansiyelinin olması ve İstanbul'un her türlü coğrafik bölgemizden göç alma potansiyeli sahip, her coğrafik özelliği yansıtan adeta '**Türkiye'nin minyatür şehri**' olması; ayrıca İstanbul ilinde bu konuda yapılan yeni araştırma sayısının yetersiz olması nedeni ile elde ettiğimiz kan grubu sıklığı ve dağılımı ile ilgili bu verilerin, tüm Türkiye genelini yansıtan oldukça gerçekçi ve istatistiksel analiz açısından anlamlı veriler olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yaptığımız kan bankası donörlerindeki izohemaglutininin titre çalışmamızın bu nedenlere dayanarak Türkiye genelini yansıtabileceğini ön görmekteyiz.

Kayıran ve ark.'nın 2012'de yayınladığı bir çalışmada; İstanbul'da doğan 4656 yenidoğanda (2317 E, 2339 K) en sık görülen kan grubunun A Rh D pozitif, en az görülenin ise AB Rh D negatif olduğu belirlenmiştir (212). Yine Salduz ve ark.'nın 1 Ocak 2011 - 31 Aralık 2013 tarihleri arasında '**Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Bankası**'na başvuran 6041 sağlıklı kan bağışçısının verileri incelenerek yapılan çalışmada; A, O, B, AB kan gruplarının sıklığı sırasıyla % 43,44; % 33,02; % 15 ve % 8,54 olarak tespit edilmiş olup donörlerin % 85,95'inin (n=5192) Rh D pozitif, % 14,05'inin (n=849) ise Rh D negatif olduğu belirlenmiştir. Son olarak çalışmada kan bağışçılarının çoğunluğunun erkek cinsiyette (% 92,42) ve 25-44 yaş aralığında olduğu

(% 69,28) gözlemlenmiş ve İstanbul ili ABO ve Rh kan grubu dağılım oranlarının Türkiye genel oranları ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (213).

1-31 Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'mize başvuran 3708 gönüllü kan bankası donörlerinde yapılan çalışmamızda; ABO kan gruplarının dağılımı sırası ile A Rh D (+) % 34,9; A Rh D (-) % 5,45; B Rh D (+) % 13,98; B Rh D (-) % 2,49; AB Rh D (+) % 9,47; AB Rh D (-) % 0,89; O Rh D (+) % 27,51; O Rh D (-) % 5,47 olarak saptanmıştır. Rh gözetmeksizin ABO kan grubu dağılımına bakıldığında ise A kan grubu % 40,35; B kan grubu % 16,47; O kan grubu % 32,97 ve AB kan grubu ise % 10,36 bulunmuştur. Ayrıca bu dönemde başvuran 3708 kan bankası donöründen rastgele olarak izohemaglutinin çalışmamız için seçilen 1005 bireyin kan grubu dağılımları da benzer olarak tespit edilmiştir. (*A kan grubu % 41, B kan grubu % 16 ve O kan grubu % 33*) Bu verilere göre çalışma grubumuza alınan sağlıklı donörlerin kan grubu dağılımı ülkemizde 2010 yılında Türk Kızılay'ı tarafından gerçekleştirilen çalışma ile Salduz ve ark.'nın yaptığı çalışmada B ve O kan grubu açısından benzerdi. Ancak çalışmamızda AB kan grubu sıklığı bu iki çalışmaya göre biraz daha yüksek; A kan grubu sıklığı ise biraz daha düşük tespit edildi. Çalışmamıza alınan gönüllü kan bağışçıların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; % 95,2'sinin erkek, % 4,8'inin kadın olduğu saptandı ve bu oranlar Türkiye'de yapılan diğer çalışmalara benzer oranlarda idi. Kadınların ülkemizde erkeklere oranla daha az donör olmasının ise ülkemizde üreme çağındaki kadınlarda demir eksikliği anemisinin sık görülmesi ve ata erkil bir toplum olmamız neticesinde gönüllü ancak yönlendirilmiş donörlerin çoğunun erkek olması ile açıklandı. Çalışmamıza alınan sağlıklı donörlerin yaş dağılımları değerlendirildiğinde ise en sık kan bağışçısı olan dekadların % 40,3 (n=405) ile 26-35 yaş ve % 28,9 (n=290) ile 36-45 yaş aralığı olduğu saptandı. Toplamda gönüllü kan bağışçıların % 69,2'sinin 26-45 yaş aralığında olduğu gözlemlendi. Ayrıca çalışmamızda her bir kan grubu için yapılan cinsiyet, dekad ve fenotiplere göre dağılımlar ayrı ayrı ele alındığında da Türkiye genel oranlarına benzer sonuçlar elde edildi.

Araştırmamız sırasında incelediğimiz pek çok çalışmada ülkeler arasında ABO ve Rh grubu profilinin; etnik ve ırka bağlı olarak büyük farklılıklar gösterdiği gözlemlendi. Bu nedenle çalışmamıza dahil edilen bireylerin ABO kan grubu sıklıkları diğer ülkeler ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda; ülkemizde kuzey ve orta Avrupa ülkeleri

ve Amerika'daki O kan grubu baskınlığından farklı olarak, A kan grubunun baskın olduğu belirlendi. Ancak; Hindistan'da yapılan kan grubu dağılımı ile ilgili çalışmalarda ülkenin kuzey ve güneyinde belirgin farklılıklar tespit edilmesi nedeni ile çalışmamızdaki veriler ile karşılaştırma yapılamadı. Beyaz ırkta *D pozitif* fenotip [Rh (+)] sıklığı % 85 ve *d negatif* fenotip [Rh(-)] sıklığı ise % 15 oranında bulunduğu pek çok araştırmada belirtilmiştir (214,215). Ülkemizde ise *D pozitif* fenotip [Rh (+)] sıklığı % 87, *d negatif* fenotip [Rh(-)] sıklığı ise % 13 olarak belirlenmiştir (149). *D pozitif* ve *negatif fenotip* sıklık oranları açısından çalışmamıza alınan bireylerdeki oranlar başta olmak üzere gerek beyaz ırk gerekse ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da bildirilen oranların benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (212,213).

Araştırmamız sırasında incelediğimiz çalışmalarda gözlemlediğimiz ikinci önemli nokta; Amerika ve Avrupa gibi batı ülkelerinin çoğunda kan bankası donörlerinin kayıt altına alınmış ve belli aralıklarla düzenli olarak kan veren donörler olması idi. Ülkemizde henüz bu açıdan yeterince bilinç gelişmemesi ve kan bankası donörlerinin rutin kan bağışçıları olması için Sağlık Bakanlığı'nca yürütülen ve kanunlarla çerçevesi çizilmiş kurallara bağlanan bir politikanın bulunmaması nedeni ile ülkemizdeki kan merkezlerine başvuran donörlerin çoğunun '*yönlendirilmiş donör*' (*kan bağışına ihtiyacı olan bireylerin ve/veya akrabalarının temin ettiği akraba ve/veya akraba dışı donör*) olduğu görüldü. Bu açıdan diğer ülkelerde yapılan çalışmalara göre çalışmamız farklılık göstermekte; ancak bu açıdan ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik bulunmakta idi.

İzohemaglutininler, eritrosit membranı başta olmak üzere bazı hücre membranları ile çeşitli doku ve organlara karşı, çözümlü formda veya bağlı olarak bulunan, kan grubu antijenlerine karşı üretilen immunglobulin yapısında antikorlardır. İzohemaglutininler solid ve hematopoietik kök hücre transplantasyonları, özellikler trombosit transfüzyonları, kan grubu uyumsuzluğuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı, ticari intravenöz immunglobulin (*IVIg*) hazırlanması açısından kritik öneme sahiptir (120,224,225,226).

ABO kan grubu antijenlerine karşı gelişen bu izohemaglutininlerin transfüzyon ve transplantasyon tıbbında önemi büyüktür. Hem malign hem nonmalign pek çok hastalıkla ilgili gerekli bilgi birikiminin yerleşmesi ve teknolojik imkanların terapötik yaklaşımları şekillendirmesi ile majör, minör ve çift yönlü ABO uyumsuz

hematopoietik kök hücre transplantasyon uygulamalarının sayısı önceki yıllara göre ciddi oranda artış göstermiştir. Ancak; gerek solid organ gerek hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanması için bekleyen hasta sayısına göre donörlerin yetersiz olması ve çoğu hastaya uygun donör bulmaktaki güçlükler, bu konuda çalışma yapan araştırmacıların bakış açılarını genişletmiştir. Bu durum bilim adamlarını; HKHT için farklı kök hücre kaynaklarını kullanmaya, solid organ transplantasyonu için çapraz vericilik kavramının gelişmesine ve her iki transplantasyon türü için kan grubu uyumsuz transplantasyonların uygulanmasına yöneltmiştir.

Solid organ transplantasyonlarında hematopoetik kök hücre transplantasyonlarına nazaran halen kan grubu uygunluğu rijid bir şekilde aranmakta olmasına rağmen; günümüzde her iki transplantasyonda da ABO kan grubu uyumsuz transplantasyonlar uygulanmaktadır. Diğer bir deyişle; pluripotent veya çok erken evre hematopoietik progenitör hücrelerde eritrosit ABH antijenleri bulunmadığından ABO uyumsuz transplantasyonlar HKHT için bir engel teşkil etmemektedir.

Hematopoietik kök hücre transplantasyonlarının çoğunu oluşturan allojenik HKHT'nin % 30- 40' ABO kan grubu uyumsuzluğu durumunda gerçekleştirilmekte ve bu tür HKHT'ları potansiyel olarak ciddi immünohematolojik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle; HKHT uygulanan hastalarda transplant öncesi ve sonrası kan ürünleri transfüzyonu HKHT başarısını doğrudan etkileyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir ve bu hastalara transfüzyon uygulamaları yapılırken kan bankalarının transplantasyon ekibi ile sürekli işbirliğinde olacak şekilde organize bir örüntü içinde çalışması gerekmektedir.

Günümüzde hemato-onkoloji hastaları için kabul edilen genel transfüzyon ilkeleri, transplantasyon uygulanmış hastalarda da aynen uygulanmakla birlikte; bu hastaların transfüzyon ilkelerinde alloimmunizasyon, kan grubu değişimi, geçici ve kalıcı kimerizm ile sitomegalovirus (CMV) bulaşının önlenmesi ve transfüzyon ilişkili GVHH (TA-GVHD) ayrı bir önem taşımaktadır.

HKHT uygulanan hastalara; primer hastalıklarına bağlı önceki dönemlerde ve transplantasyon öncesi hazırlık rejimlerinde uygulanan kemoterapötik ilaçların geç dönem etkilerine, transplantasyon sonrası gelişen immunhemolize ve iyatrojenik nedenlere bağlı anemilerde eritrosit süspansiyonu uygulanmaktadır. Bu hastalarda transfüzyon için sabit bir hemoglobin değeri bulunmamakla birlikte bu değer 7

gr/dl'nin altında olduğu hastaların büyük kısmı transfüzyondan fayda görür (186,216). HKHT yapılan hastalarda trombosit transfüzyonları kanamayı kontrol etmek için terapötik amaçla, major veya minör operasyon öncesinde veya profilaktik amaçlarla uygulanmaktadır. Posttransplant dönemde trombosit sayısı; minör girişim planlanıyorsa 50.000/ μ L, majör cerrahi girişim veya SSS ve göz gibi hassas bölgelere girişim planlanıyorsa 100.000/ μ L, kanama kontrolü için 100.000/ μ L ve profilaktik amaçla uygulanıyorsa 20.000/ μ L (ateşli ve infeksiyon şüpheli dönemlerde 30.000/ μ L) ve üzeri olmalıdır (217). İki veya daha fazla trombosit transfüzyonuna rağmen trombositlerin yeterli seviyeye ulaşmaması trombosit direncini düşündürür ve ABO antijenlerine karşı gelişen izohemaglutininler ve alloimmunizasyon immunolojik nedenlerin başında gelir. HKHT uygulanan hastalarda venookluzif hastalık başta olmak üzere karaciğer yetmezliğine neden olan komplikasyonlar ve kanama diyatezine bağlı gastrointestinal sistem başta olmak üzere çeşitli sistemlerde oluşan kanmaları durdurmak için taze donmuş plazma ve kriyopresipitat kullanılmaktadır. Ayrıca ABO kan grubu uyumsuz HKHT'larda uyumsuzluğun tipine göre plazmaferez gibi terapötik aferez işlemleri sırasında hastalara taze donmuş plazma verilmektedir (217). Yine transplantasyon sonrası nötrofil engraftman dönemi uzayan hastalarda febril nötropeni dönemlerinde aferez granülosit transfüzyonları uygulanmaktadır. Özetle; HKHT olan hastalar, posttransplantasyon dönemlerinde birçok immunolojik ve nonimmunolojik hematolojik komplikasyonlara nedeniyle çeşitli kan ürünü bileşenlerinin transfüzyonuna ihtiyaç duymaktadırlar. Ayrıca posttransplant engraftman dönemine kadar organizmanın hem alıcı hem donör hematopoitik hücreler ile izohemaglutininleri içeren kaotik bir mikroçevre haline gelmesi nedeniyle kan merkezleri alıcı ve vericinin ABO özdeş olup olmamasına bağlı olarak değişen oranlarda ABO gruplama uyumsuzlukları (direkt-forward ve karşıt-reverse gruplama uyumsuzlukları) veya karışık-alan (mixed field) aglütinasyon reaksiyonları ile karşılaşmalarına ve transfüzyon uygulamalarının güçleşmesini ve bu dönemde detaylı bir transfüzyon politikası gerekliliğini oluşturmaktadır.

ABO uyumsuz HKHT'da transplantasyon öncesi hazırlık ve transplantasyon sırasında mevcut izohemaglutininlerin transplantasyon başarısını etkileyen pek çok tabloya neden olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Sheppard ve ark.'nın 2013'te yayınladığı 10 yıllık retrospektif bir çalışmada; majör ABO uyumsuz HKHT'larında; transplantasyon öncesi plazma değişimi uygulanan hastalarda

transplantasyon sırasında akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunun gelişmediği; ayrıca majör ABO uyumsuz ve ABO uyumlu transplantasyon yapılan hastalar arasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, posttransplant eritrosit transfüzyon ihtiyacı ile akut ve kronik GVHH oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (218). Kimura ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise majör ABO kan grubu uyumsuz allojenik HKHT uygulanan hastalarda eritrosit, nötrofil ve trombosit engraftman süresinin uzadığı vurgulanmış olup hem majör hem minör ABO uyumsuz HKHT'larında grade 3-4 akut GVHH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (216). Saf eritroid hücre aplazisi (SEHA) majör ABO uyumsuz HKHT'ların bir başka komplikasyonudur (219,220). Braine ve ark.'nın bu komplikasyona yönelik yaptığı çalışmada majör veya çift yönlü uyumsuz kemik iliği (%74) veya periferik kök hücre kaynaklı (%26) transplantasyon uygulanan hastalarda izohemaglutinin titrelerinin azaltılması için plazma değişimi uygulanan grupta (%3) SEHA oranının uygulanmayan gruba (%16) göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (221). Yine Bolan ve Griffith ile ark yaptığı çalışmalarda ise uygulanan hazırlık rejimleri ile SEHA insidansının arasında izohemaglutininlere bağlı bir ilişki olduğu üzerinde durulmuş; azaltılmış yoğunluklu rejim (*Reduced intensity regimen*) alan hastalarda anti donör izohemaglutinin titrelerinin myeloablatif rejim alanlara göre daha uzun süre dolaşımında olmasının bir sonucu olarak gecikmiş eritrosit engraftmanı ve /veya SEHA'nın geliştiği bildirilmiştir (222,223).

Minor ABO uyumsuz transplantasyonlarda gelişen kök hücre ürünüdeki plazmaya bağlı akut ve greftteki donör lenfositlerine karşı alıcıda geliştirilen izohemaglutininlere bağlı geç hemoliz ile kemik iliğine göre periferik kanın kök hücre ürünü olarak kullanıldığında gelişen yolcu lenfosit sendromu gibi komplikasyonlar; bu hastalarda posttransplantasyon döneminde transfüzyon ihtiyacında artışa neden olmaktadır (15,222). Çift yönlü uyumsuz transplantasyonlarda ise tüm bu komplikasyonlar aynı anda gelişebilmekte ve tablolar daha ağır seyredilmektedir.

ABO kan grubu uyumsuz hematopoietik kök hücre transplantasyonlarında yüksek izohemaglutinin titrelerinin yukarıda detaylı olarak irdelenen komplikasyonlara yol açtığı, transplantasyon başarısını engelleyebileceği ve ciddi mortalite ile morbidite riski oluşturabileceği literatürdeki pek çok yayında gözler önüne serilmiştir. Biz de posttransplantasyon dönemindeki komplikasyonlara bağlı transfüzyon ihtiyacı doğan bu hastalar için gönüllü kan bağışçılarında elde edilen kan ürünleri bileşenlerindeki anti-

donör izohemaglutinin titrelerinin önemli olduğu düşüncesinden yola çıkarak çalışmamızı gerçekleştirdik.

Çalışmamızda; 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında ‘İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi’ne başvuran gönüllü kan bağışçılarındaki kan grubu sıklığı ile cinsiyet ve dekadlara göre dağılımı, bu kan bağışçıları arasından rastgele seçilen 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip bireylerin sırası ile A kan grubu için Anti-B Ig M ve Ig G; B kan grubu için Anti-A Ig M ve Ig G; O kan grubu için ise hem Anti-A Ig M ile Ig G hem de Anti-B Ig M ve Ig G izohemaglutinin titreleri; bu titrelerin cinsiyetlere göre dağılımı belirlendi.

Çalışmamıza eşit sayıda alınan A, B ve O kan grubuna sahip bireylerin en sık kan bağışçısı olduğu yaş aralığı 26-35 yaş aralığı idi. A kan grubu olgularında bulunan Anti-B Ig M ile B kan grubu olgularında bulunan Anti-A Ig M açısından en sık görülen ilk üç izohemaglutinin titre değeri sırası ile 1:8, 1:16 ve 1:4 olmak üzere benzer idi. Bu benzerlik çalışma sırasındaki gözleme dayalı olarak tespit edildi ancak bu konuda istatistiksel bir anlamlılık ve bu benzerliğe yönelik herhangi bir neden sonuç ilişkisi kurulamadı. Kan gruplarının cinsiyete göre izohemaglutinin titre değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde ise; B kan grubuna sahip bireylerde Anti-A Ig M titre değerleri açısından cinsiyete göre dağılımda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığın olmadığı, ancak kadın olgulardaki Anti-A Ig G titrelerinin erkek olgulara göre daha yüksek, dolayısıyla istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın farklılığının olduğu saptandı ($p = 0,085$; $p > 0,05$). A kan grubuna sahip olguların izohemaglutinin titre değerleri irdelendiğinde; erkek ve kadın olgulardaki Anti-B Ig M medyan titre değerinin benzer olduğu (1:8) olduğu gösterildi. Çalışmamızdaki verilere göre; eritrosit yüzeyinde tek tip antijen bulunan A veya B kan grubuna sahip bireylerde O kan grubuna sahip bireylere oranla izohemaglutinin titre değerlerinin çoğunlukla daha düşük titre düzeylerinde seyrettiği görüldü. O kan grubuna sahip kan bağışçıları cinsiyete göre izohemaglutinin titreleri değerlendirildiğinde ise; O kan grubuna sahip kadın olguların Anti-B Ig M titreleri erkeklere göre istatistiksel açıdan ileri anlamlılık oluşturacak düzeyde yüksek tespit edildi. ($p = 0,001$; $p < 0,01$) Sonuç olarak kadınlardaki izohemaglutinin titre değerlerinin erkeklere göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi.

Kadınlardaki bu izohemaglutinin titre yüksekliğinin; kadınların erkeklerden farklı olarak doğurganlığa sahip olmaları ile açıklanabileceği öngörüldü. ABO kan grubu

uyumsuz gebeliklerin yenidoğanda immun hemolitik anemiye bağlı indirekt hiperbilirubinemiye sebep olduğu ve bu hemolizin şiddetinin; daha önceden hemolitik hastalık geçirip geçirilmediği, maternal antikör titresi, intrauterin veya doğum sırasında fetomaternal kanamaya bağlı olarak değiştiği bilinmektedir. Bu bilgiye dayanılarak daha önceden yenidoğan hemolitik hastalık öyküsü olan, fetomaternal kanamaya neden olabilecek intrauterin invazif tanısal veya terapötik yaklaşımlara maruz kalan kadınlarda izohemaglutinin titrelerinin daha yüksek olabileceği düşünülerek bu tür öyküsü olan kadınlardan elde edilen kan ürünleri ile HKHT uygulanan hastaların transfüzyonların uygun bir yaklaşım olmayabileceği çıkarımına varıldı (120,227). Kadınlardaki izohemaglutinin titre yüksekliğini açıklayabilecek diğer bir durumun ise kadınlarda otoimmun hastalıkların erkeklere nazaran daha yüksek görülmesi olarak düşünüldü ve otoimmun hastalıklara bağlı kadınlardaki antikör üretiminin erkeklerden fazla olması ile yüksek izohemaglutinin titre değerleri arasında bir ilişki olabileceği kanısına varıldı.

Çalışmamızda ayrıca A kan grubu için Anti-B Ig M ve Ig G; B kan grubu için Anti-A Ig M ve Ig G; O kan grubu için ise hem Anti-A Ig M ile Ig G hem de Anti-B Ig M ve Ig G izohemaglutinin titrelerinin her bir dilüsyonunun cinsiyete göre dağılımı ve p değerleri incelendi. Medyan titre değerine göre yapılan istatistiksel analiz ile benzer olarak A kan grubuna sahip bireylerdeki Anti-A Ig M ve Ig G titreleri ile B kan grubuna sahip bireylerin Anti-A Ig G titrelerinin cinsiyete göre dağılımlarında istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı. Ayrıca B kan grubuna sahip bireylerde Anti-A Ig M titrelerinin, O kan grubuna sahip bireylerde Anti-B Ig M, Ig G ve Anti-A Ig M titrelerinin cinsiyete göre dağılımında kadınlarda erkeklere göre belirgin anlamlılık saptandı ($p=0,021$; $p < 0,05$). Bu analizin diğer analize üstünlüğü kadınlarda hangi titre düzeyinde erkeklere göre anlamlılığın olduğunu göstermesi idi. Buna göre B kan grubuna sahip kadınlarda Anti-A Ig M için 1:128 titre değeri erkeklere göre daha anlamlı idi. Yine O kan grubuna sahip kadınlardaki Anti-B Ig M için 1:128 ve 1:256 titre değerleri, Anti-B Ig G için 1:1024 titre değeri ve Anti-A Ig M için 1:256 titre değeri erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.

Sonuç olarak; Türkiye'nin '*minyatür bir şehri olan İstanbul ili*'nde İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi'nde sağlıklı kan bağışçılarında yürüttüğümüz bu çalışma ile ilk defa Türk toplumunun izohemaglutinin titrelerinin dekad ve cinsiyetlere göre dağılımı incelenmiş olup bu konu hakkında yapılmış çalışma olmaması nedeni ile veri

karşılaştırma olanağımız olmadı. Ancak bu çalışmanın İstanbul ili için tek deneyim,dolayısıyla Türkiye geneli içinde tek çalışma olmasını önemsemekteyiz ve bu araştırmanın HKHT’da uygulanan transfüzyon politikaları açısından ileride yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağını öngörmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; 1-31 Mart 2014 tarihleri arasında ‘**İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi**’ne başvuran gönüllü kan bağışçılarındaki kan grubu sıklığı ile cinsiyet ve dekadlara göre dağılımı, bu kan bağışçıları arasından rastgele seçilen 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip bireylerin izohemaglutinin titreleri ile bu titrelerin cinsiyetlere göre dağılımı araştırılmıştır.

Türkiye’de çeşitli coğrafik bölgelerde ABO kan grupları dağılımını ve ülkemizdeki sıklığını araştıran pek çok araştırma bulunmasına karşın; literatürlerin çoğu incelendiğinde, İstanbul ilini baz alarak yapılan araştırma sayısının az olduğu görülmektedir. Çalışmamızın; İstanbul’da diğer birçok hastaneye kan ürünü desteği sağlayan ve sirkülasyonu ile potansiyeli yüksek bir merkez olan ‘**İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi**’nde yapılmış olması ve araştırmamızın geniş ölçekli bir örneklem sayısı ile çalışılmış verilere dayanması sebebi ile İstanbul ili verileri açısından önem teşkil ettiğini düşünmekteyiz. Ancak aslen çalışmamızı diğer çalışmalardan üstün kılan unsur; Türkiye’de hematopoietik kök hücre transplant alıcıları için kan bankası donörlerinin birer potansiyel transfüzyon donörü olma olasılığı ile izohemaglutinin titrelerinin araştırıldığı literatürdeki ilk geniş kapsamlı çalışma olmasıdır.

Çalışmamıza bireylerin en sık kan bağışçısı olduğu yaş aralığı 26-35 yaş aralığı olarak tespit edilmiştir. Yenidoğan dönemi henüz organizmanın yeterli matürasyona erişmediği bir dönem olması; geriatric yaş grubunun ise kazanılan fonksiyonların kaybedildiği ve biyokimyasal mekanizmaların zamanla inhibisyona uğradığı bir dönem olması nedeni ile hayatın bu iki döneminde immun sistemin yeterli işlev görmemesine bağlı kan grubu antijenlerine karşı izohemaglutinin üretiminin daha az olduğu bilinmektedir. Bu yaş grupları teorikte HKHT uygulanan hastalar için uygun transfüzyon donörleri gibi gözükmesine rağmen bu yaş grupları donasyon için uygun olmayabilir.

Çalışmamıza alınan kan bankası donörlerinden kadın bireylerde erkek bireylere göre daha yüksek izohemaglutinin titreleri tespit edilmiştir. Tekrarlayan kan grubu uyumsuzluğu bulunan gebelikler, gebelik dönemi boyunca fetal değerlendirme ve risk analizleri için yapılan invazif tanısız ve terapötik yaklaşımlar, doğum ve gebelik sonrası fetomaternal hemorajiye yol açacak perinatal komplikasyonlar kadın bireylerin izohemaglutinin titrelerinin artmasına ve duyarlanmasına yol açmaktadır. Yine otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık görülmesi izohemaglutinin titre yüksekliğini açıklamaktadır. En sık kan bağışçısı olma yaş aralığının kadınların üreme yeteneklerinin doruğa ulaştığı dönem ile paralel seyretmesi ve kadın bireylerdeki yüksek izohemaglutinin titreleri; HKHT uygulanmış transplant alıcılarında kan transfüzyonu gerekliliği olduğunda kadın adayların hikayesinde yukarıda anlatılan durumların varlığında erkek bireyin transfüzyon donörü olarak tercih edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle kan merkezlerinin kayıtlarının iyi tutulması ve kan bankası donörlerinin özgeçmişlerinin iyi sorgulanması önerilmektedir.

Cinsiyet farklılığı gözetmeksizin kan bankası donörlerinin beslenme alışkanlıkları, aşılama durumu ve bu bireylere geçmişte tekrarlayan kan transfüzyonlarının uygulanıp uygulanmadığı, bu bireylerdeki izohemaglutinin titrelerinin değişebilecek etmenlerdir. O yüzden; standart kan bankası donörü olma kriterlerini karşılayan bireylerde özellikle elde edilen ürünler hematopoietik kök hücre transplant alıcılarında kullanılacaksa bu transfüzyon donörlerinin dikkatle sorgulanmaları önerilmektedir.

Ülkemizde batı ülkelerinin çoğundaki gibi kan bankası donörlerinin kayıt altına alınmış ve belli aralıklarla düzenli olarak kan veren donörler olmadığı bilinmektedir. Bu yüzden ülkemizdeki kan merkezlerine başvuran donörlerin çoğu '**yönlendirilmiş donör**'dür. Ayrıca çalışmamızdakine benzer şekilde kan bankasına başvuran yönlendirilmiş donörlerin çok az kısmı kadınlardan oluşmaktadır. Bir yönü ile bu durum hematopoietik kök hücre transplant alıcıları açısından kadın transfüzyon donörlerinin elimine edilmesi için avantaj haline gelse de ülkemizde halen kan bağışı oranları istenilen düzeylerde değildir ve uygun kadın bireylerin de donör olma olasılığı önem teşkil eder.

HKHT uygulanacak hastalarda posttransplant olası transfüzyon uygulamaları ile gelişebilecek alloimmunizasyonuna sekonder engraftman gecikmesi ve trombosit direncinden kaçınmak amacı ile aile bireylerinin kan komponentleri ile transplantasyon

öncesi transfüzyon yapılmamalıdır. Özellikle HKHT uygulanacak bu hastalara verilmesi planlanan kan ürünlerinde önceden rutin olarak izohemaglutinin titrelerinin değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Sonuç olarak; her topluma özgü izohemaglutinin titrelerinin araştırılmasının hematopietik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastaların transfüzyon politikaları geliştirilmesinde anahtar rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu işlemlerin rutin uygulanması ile kan merkezlerinde düzgün kayıt altına alınmış ortak veri tabanları oluşturularak çalışmamızdan çok daha büyük ölçekli araştırmaların yapılabileceği, kan ürünü manipülasyonu için Türk toplumuna özgü izohemaglutinin kritik titre (cut off) değerinin tespit edilebileceği ön görmekte ve ileride bu konuda yapılacak araştırmaların artması ile bu konu hakkındaki bilgilerimizin daha da artacağını ümit etmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Daniels G, Bromilow I. Human Blood Groups. Third edition by Blackwell Publishing Ltd. 2013;(1):2-9
2. Mıstıki İ, Fidan U, Sayan M et al. Ocak 2006 - Temmuz 2010 tarihleri arasında Türk Kızılayı'na başvuran kan bağışçılarında ABO, Rh D, Rh subgrup dağılımı ve Kell antijen dağılımı, IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, Antalya Belek 2010, kongre kitabı P04-03;207
3. Watanabe M, Kinoshita H, Nitta M. et al. Identification of a new adhesin-like protein from *Lactobacillus mucosae* ME-340 with specific affinity to the human blood group A and B antigens, *J Appl Microbiol* 2010;109(3):927-35
4. Bills V.L, Soothill P.W. Fetal blood grouping using cell free DNA – An improved service for RhD negative pregnant women, *Transfusion and Apheresis Science* 2014: pii: S1473-0502(14)00045-7
5. Marion Reid CL-F. The blood group antigen facts book (2nd ed). New York: Elsevier Academic Press; 2004.
6. Heddle, NM, Klama, LN, Griffith, L, et al. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993; 33:794
7. Stock P, Sutherland DE, Fryd DS et al. Detrimental effect of ABO mismatching in renal transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:711-2.
8. Starzl TE, Ishikawa M, Putnam CW et al. Progress in and deterrents to orthotopic liver transplantation, with special reference to survival, resistance to hyperacute rejection, and biliary duct reconstruction. *Transplant Proc* 1974;6:Suppl1:129-39.
9. Paul LC, Baldwin W.M III. Humoral rejection mechanisms and ABO incompatibility in renal transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:4463-7.
10. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al: Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004; 4:1089
11. Mendes M, Ferreira AC, Ferreira A et al: ABO-incompatible liver transplantation in acute liver failure: a single Portuguese center study. *Transplant Proc.* 2013;45(3): 1110-5.

12. Henderson HT, Canter CE, Mahle WT et al. ABO incompatible heart transplantation: Analysis of the Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) database, *J Heart Lung Transplant* 2012;173-178.
13. Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplant* 2001;28: 315–321.
14. Worel N, Kalhs P. AB0-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 1605–1607.
15. Karadoğan İ. Kök Hücre nakli Hastalarında Transfüzyon, IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; 112-117, Aralık 2011
16. Chaplin HJ. Hemolytic transfusion reaction associated with the transfusion of “dangerous universal donor” blood. *Ann Intern Med* 1955;43:1334-40.
17. McLeod BC, Sassetti RJ, Weens JH, Vaithianathan T. Haemolytic transfusion reaction due to ABO incompatible plasma in a platelet concentrate. *Scand J Haematol* 1982; 28:193
18. Levine P, Mabee JA. Dangerous “universal donor” detected by the direct matching of bloods. *J Immunol* 1923;8:425-31.
19. Cooling LL, Downs TA, Butch SH, Davenport RD. Anti-A and anti-B titers in pooled platelets are comparable to apheres platelets *Transfusion* 2008;48(10):2106-1
20. Ottenberg R. Transfusion and the question of intravascular agglutination. *J Exp Med* 1911;13:425-38
21. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85:1745–1754.
22. Yanaşık M, Huslu M, Dağdere F, Aykın S, İhtiyaroğlu Z, Öztürk G: Türkiye’de İzohemaglutinin Titre Normalleri. IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kongresi Kongre Özet Kitabı 2011, Sözel Bildiriler; 163
23. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* 2001, 5th edition
24. Mohandas N, Chasis JA, Shohet SB. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape. *Semin Hematol* 1983;20:225-242.
25. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Blood Rev.* 2007;21(1):1-20
26. An X, Guo X, Sum H, et al. Phosphatidylserine binding sites in erythroid spectrin: location and implications for membrane stability. *Biochemistry* 2004;43:310-315.

27. Guyton & Hall. Kan ve Dolaşım Fizyolojisi Tıbbi Fizyoloji kitabı, 11.baskı
28. Carl A. Burtis and Edward R. Ashwood. Textbook of Clinical Chemistry Philadelphia, Pa, WB Saunders Co 1999, 3rd edition
29. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997;89:1121-1132.
30. Kuypers FA, Yuan J, Lewis RA et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood* 1998;91:3044-3051
31. Yasin Z, Witting S, Palascak MB et al. Phosphatidylserine externalization in sickle red blood cells: associations with cell age, density and hemoglobin F. *Blood* 2003;102: 365-370.
32. Manno S, Takakuwa Y, Mohandas N. Identification of a functional role for lipid asymmetry in biological membranes: Phosphatidylserine-skeletal protein interactions modulate membrane stability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:1943-1948.
33. Harrison T, Samuel BU, Akompong T et al. Erythrocyte G protein-coupled receptor signaling in malarial infection. *Science* 2003;301:1734-1736
34. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present and future, *Blood* 2008;112: 3939-3948
35. An X, Lecomte MC, Chasis JA et al. Shear-response of the spectrin dimer tetramer equilibrium in the red blood cell membrane. *J Biol Chem* 2002;277:31796-31800.
36. Speicher DW, DeSilva TM, Speicher KD et al. Location of the human red cell spectrin tetramer binding site and detection of a related "closed" hairpin loop dimer using proteolytic footprinting. *J Biol Chem* 1993;268:4227-4235.
37. Lecomte MC, Nicolas G, Dhemy D et al. Properties of normal and mutant polypeptide fragments from the dimer self-association sites of human red cell spectrin. *Eur Biophys J* 1999;28:208-215.
38. Cartron JP, Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol* 2001;8:163-199
39. Anstee DJ. Blood group-active surface molecules of the human red blood cell. *Vox Sang* 1990;58:1-20
40. Kobata A. Isolation of oligosaccharides from human milk. *Methods Enzymol* 1972; 28:262-271
41. Lundblad A. Oligosaccharides from human urine. *Methods Enzymol* 1978;50:226-235

42. Morgan WT, Van Heyningen R. The occurrence of A, B and O blood group substances in pseudo mucinous ovarian cyst fluids. *Br J Exp Path* 1944;25:5-15
43. Clausen H, Hakomori S. ABH and related histo-blood group antigens; immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. *Vox Sanguinis* 1989;56(1):1-20
44. Ravn V, Dabelsteen E. Tissue distribution of histo-blood group antigens. *APMIS*. 2000;108(1):1-28
45. Morgan WT. A contribution to human biochemical genetics; the chemical basis of blood group specificity. *Proc R Soc B* 1960;151:308-347 .
46. Watkins WM. Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis, and P blood group systems. *Advances in Human Genetics* 1981;10:1-136
47. Kabat EA. *Blood Group Substances. Their Chemistry and Immunochemistry*. New York : Academic Press, 1956
48. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology* 2009;25:48-59.
49. Su Z, Ning B, Fang H et.al. Next generation sequencing and its applications in molecular diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11:333-343.
50. Mohr J. Estimation of linkage between the Lutheran and the Lewis blood groups. *Acta Path Microbiol Scand* 1951;29:339-344.
51. Donahue RP, Bias WB, Renwick JH et al. Probable assignment of the Duffy blood group locus to chromosome 1 in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;61:949-955.
52. Burton NM, Daniels G. Structural modelling of red cell surface proteins. *Vox Sang* 2011;100:129-139.
53. Reid ME, Qyen R, Marsh WL. Summary of the clinical significance of blood group alloantibodies. *Seminars in Hematology* 2000;37(2):197-216.
54. Schmidt PJ, Nancarrow JF, Morrison EG et al. A hemolytic reaction due to the transfusion of Ax blood. *J Lab Clin Med* 1959;54(1):38-41.
55. Landsteiner K. *Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Agglutination phenomena in normal human blood.* *Wien Klin Wochenschr* 1901;14: 1132-1134.
56. von Decastello A, Sturli A . *Über die Isoagglutinie im Serum gesunder und kranker Menschen.* *München Med Wchnschr* 1902;26:1090-1095.
57. von Dungern E, Hirschfeld L . *Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes.* *Z Immunforsch* 1910;6:284-292.[For translation see *Transfusion* 1962;2:70-74]

58. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965;nobelprize.org
59. Epstein AA, Ottenberg R. A simple method of performing serum reactions. Proc NY Path Soc 1908;8:117-123.
60. Bernstein F. Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung u ber die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Klin Wochenschr 1924;3:1495-1497.
61. Bernstein F. Zussammenfassende Betrachtungen uber die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Z Indukt Abstamm u VerebLehre 1925;37:237-270.
62. Farr AD. Blood group serology the first four decades (1900-1939). Medical History 1979; 23:215-226.
63. Morgan WT, Watkins WM. Unravelling the biochemical basis of blood group ABO and Lewis antigenic specificity. Glycoconj J 2000;17: 501-530.
64. Oriol R, Le Pendu J, Mollicone R. Genetics of ABO, H, Lewis, X and related antigens.Vox Sang 1986;51:161-171.
65. Oriol R. ABH and related tissue antigens. Biochem Soc Trans 1987;15:596-9.
66. Amado M, Bennett EP, Carneiro F et al. Characterization of the histo-blood group O(2) gene and its protein product. Vox Sang 2000;79(4):219-26.
67. Schenkel-Brunner H: Human Blood Groups, Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. 2nd ed, Wien:Springer-Verlag;2000.
68. Blumenfeld OO, Patnaik SK. Allelic genes of blood group antigens: a source of human mutations and cSNPs documented in the Blood Group Antigen Gene Mutation Database. Hum Mutat 2004;23:8-16.
69. The International Society of Blood Transfusion Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology Working Party. <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-terminology>
70. Mourant AE. Blood Relations: Blood groups and anthropology. New York:Oxford Univeristy Press;1983.
71. Yamamoto F, Clausen H, White T et al. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. Nature 1990;345(6272):229-233.
72. Ceppellini R. Physiological genetics of human blood group factors. In: Wolstenholme GEW, O'Connor CM, eds. Ciba Foundation symposium on biochemistry of human genetics. London: Churchill;1959:242-261
73. Cartron JP, Rouger P. Molecular basis of human blood group antigens. New York: Plenum Press; 1995.

74. Olsson ML, Chester MA. Polymorphism and recombination events at the ABO locus: a major challenge for genomic ABO blood grouping strategies. *Transfus Med* 2001; 11:295-313.
75. Hult A. Studies of the ABO and FORS histo-blood group systems: Focus on flow cytometric and genetic analysis Doctoral thesis Division of Hematology and Transfusion Medicine Department of Laboratory Medicine Lund University 2013;10-40
76. Rege VP, Painter TJ, Watkins WM et al. Isolation of serologically active fucose-containing oligosaccharides from human blood-group H substance. *Nature (London)* 1964; 203:360-363.
77. Schiffman G, Kabat EA, Thompson W. Immunochemical studies on blood groups XcX. Cleavage of A, B, and H blood-group substances by alkali. *Biochemistry* 1964;3:113-120.
78. Le Pendu J, Lambert F, Samuelsson B et al. Monoclonal antibodies specific for Type 3 and Type 4 chain-based blood group determinants: relationship to the A 1 and A 2 subgroups. *Glycoconjugate J* 1986;3:255-271.
79. Clausen H, Levery SB, Nudelman E et al. Repetitive A epitope (type 3 chain A) defined by blood group A1 specific monoclonal antibody TH-1: chemical basis of qualitative A 1 and A 2 distinction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1199-1203.
80. Clausen H, Holmes E, Hakomori S. Novel blood group H glycolipid antigens exclusively expressed in blood group A and AB erythrocytes (Type 3 chain H). II. Differential conversion of different H substrates by A1 and A2 enzymes and Type 3 chain H expression in relation to secretor status. *J Biol Chem* 1986;261:1388-1392.
81. Thiyagarajan N, Pham TT, Stinson B et al. Structure of a metal-independent bacterial glycosyltransferase that catalyzes the synthesis of histo-blood group A antigen. *Sci Rep* 2012;2:940.
82. Hearn VM, Smith ZG, Watkins WM. An α -N-acetyl D-galactosaminyltransferase associated with the human blood-group A character. *Biochemical Journal* 1968; 109(2):315-317.
83. Race C, Ziderman D, Watkins WM. An α -D-galactosyltransferase associated with the blood group B character. *Biochemical Journal* 1968;107(5):733-735
84. Taniguchi N, Honke K, and Fukuda M. *Handbook of Glucosyltransferase and Related Genes* 2002, Springer, Tokyo.
85. Henrissat B. Glycosidase families. *Biochem Soc Trans* 1998 26:153-156.
86. Breton C, Snajdrova L, Jeanneau C, Koca J et al. Structures and mechanisms of glycosyltransferases. *Glycobiology* 2006;16:29-37.

87. Barbolla L, Mojena M, Cienfuegos JA et al. Presence of an inhibitor of glucosyltransferase activity in a patient following an ABO incompatible liver transplant. *Br J Haematol* 1988;69:93–6.
88. Barbolla L, Mojena M, Boscá L. Presence of antibody to A and B-transferases in minor incompatible bone marrow transplants. *Br J Haematol* 1988;70:471-476.
89. Rydberg L, Samuelsson B.E. Presence of glucosyltransferase inhibitors in the sera of patients with long-term surviving ABO incompatible (A2 to O) kidney grafts. *Transfus Med* 1991;1:177-182.
90. Vengelen-Tyler V, editör: Technical Manual, 12. Baskı, Bedhesta, Md, 1996, AABB
91. Gibbs FL, Wallace ME. Blood group systems, ABH and Lewis. Arlington, Va.: American Association of Blood Banks; 1986.
92. Costache M, Cailleau A, Fernandez MP et al. Advances in molecular genetics of α -2 and α -3/4 fucosyltransferases. *Transfus Clin Biol* 1997;4:367-382.
93. Koda Y, Soejima M, Kimura H. Structure and expression of H-type GDP-l-fucose: β -D- galactoside 2- α -l fucosyltransferase gene (FUT1). *J Biol Chem* 1997;272:7501-7505.
94. Koda Y , Soejima M , Wang B , Kimura H . Structure and expression of the gene encoding 2- α -l -fucosyltransferase (FUT2) . *Eur J Biochem* 1997 ; 246 : 750 – 755
95. Le Pendu J, Lemieux RU, Lambert F et al. Distribution of H Type 1 and H Type 2 antigenic determinants in human sera and saliva. *Am J Hum Genet* 1982;34:402-415.
96. Kelly RJ, Rouquier S, Giorgi D et al. Sequence and expression of a candidate for the human Secretor blood group α (1,2)fucosyltransferase gene (FUT2). Homozygosity for an enzyme-inactivating nonsense mutation commonly correlates with the non -secretor phenotype. *J Biol Chem* 1995;270:4640-4649.
97. Liu Y, Koda Y, Soejima M et al. Extensive polymorphism of the FUT2 gene in an African (Xhosa) population of South Africa. *Hum Genet* 1998;103:204-210.
98. Pang H, Koda Y, Soejima M et al. Polymorphism of the human ABO secretor locus (FUT2) in four populations in Asia: indication of distinct Asian subpopulations. *Ann Hum Genet* 2001;65:429-437.
99. Soejima M, Koda Y. TaqMan-based realtime polymerase chain reaction for detection of FUT2 copy number variations: identification of novel Alu - mediated deletion . *Transfusion* 2011;51:762-769.
100. Daniels G, Bromilow I. Kan Gruplarına Giriş (Essential Guide to Blood Groups second edition) 2012 çeviri editörü: Doç.Dr.Yasemin Heper(3): 20-30

101. Watkins WM, Morgan WT. Possible genetical pathways for the biosynthesis of blood group mucopolysaccharides. *Vox Sanguinis* 1959;4(2):97-119.
102. Watkins WM. Gene-enzyme relationships of the A, B, H and Le blood group genes (abstract). *Transfusion* 1967;7:367.
103. Fukuda M, Fukuda MN. Changes in cell surface glycoproteins and carbohydrate structures during the development and differentiation of human erythroid cells. *J Supramol Struct* 198;17:313-324.
104. Koscielak J, Miller PH , Krauze R et al. Isolation and characterization of poly(glycosyl)ceramides (megalogycolipids) with A, H and I blood group activities . *Eur J Biochem* 1976;71:9-18.
105. Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska K. *The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms* London:Oxford University Press,1976.
106. Garratty G; Glynn SA, McEntire R: ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion*. 2004;44(5):703-6.
107. Umbria M, Cantons J, Bruguera C et al. Molecular polymorphism of the ABO blood group: A study in Poland, Spain, and Andorra. *Am J Hum Biol* 2014; doi: 10.1002/ajhb.22544.
108. Zabriskie J. *Essential Clinical Immunology* Cambridge University Press 2009;(1):2-20
109. Wiener AS. Origin of naturally occurring hemagglutinins and hemolysins; a review. *J Immunol*. 1951;66:287-295
110. Mifsud NA, Watt JM, Condon JA. A novel cis-AB variant allele arising from a nucleotide substitution A796C in the B transferase gene. *Transfusion* 2000; 40:1276-1277.
111. Saqer S. Allele and Genotype Frequencies of the ABO Blood Group System in a Palestinian Population Doctoral thesis,2013;(2):15-22
112. Grundbacher FJ. Genetics of anti-A and anti-B levels. *Transfusion* 1976;16:48-55.
113. Bal H. Kan Bankacılığı Açısından İmmunoloji,IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, 14-16 Aralık 2011:127-135
114. Trentin JJ. Cross-reacting antigens and neoantigens; with implications for autoimmunity and cancer immunity. National Research Council. Committee on Tissue Transplantation 1967 Baltimore: Williams & Wilkins.
115. Springer GF, Horton RE, Forbes M. Origin of anti-human blood group B agglutinins in white Leghorn chicks *J Exp Med* 1959;110:221-244 .

116. Springer GF, Horton RE, Forbes M . Origin of anti-human blood group agglutinins in germfree chicks. *Ann NY Acad Sci* 1959;78:272-275.
117. Springer GF, Horton RE. Blood group isoantibody stimulation in man by feeding blood group-active bacteria. *J Clin Invest* 1969;48:1280-1291.
118. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S. Natural autoantibodies. *Curr Opin Immunol* 1995;7:812.
119. Auf der Maur C, Hodel M, Nydegger UE, Rieben R. Age dependency of ABO histo - blood antibodies: re-examination of an old dogma. *Transfusion* 1993;33:915-918.
120. Mazda T, Yabe R, NaThalang O et al. Difference in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotian, and Thai populations . *Immunohematology* 2007;23:38-41.
121. Dobson AM, Ikin EW. The ABO blood groups in the United Kingdom; frequencies based on a very large sample . *J Path Bact* 1946;48:221-227.
122. Kochwa S, Rosenfield RE, Tallal L, Wasserman LR. Isoagglutinins associated with ABO erythroblastosis . *J Clin Invest* 1961;40:874-883.
123. Nijenhuis LE, Bratlie K. ABO antibodies in twins. *Vox Sang* 1962;7:236- 238.
124. Klein HG, Anstee DJ. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*,11th edit. Oxford: Blackwell Publishing,2005.
125. Shaikh S, Sloan SR. Clearance of maternal isohemagglutinins from infant circulation. *Transfusion* 2011 ;51:938-942 .
126. Contreras M, Armitage SE , Hewitt PE. Response to immunization with A and B human glycoproteins for the procurement of blood grouping reagents. *Vox Sang* 1984; 47:224-235.
127. Rieben R, Buchs JP, Fluckiger E, Nydegger UE. Antibodies to histo-blood group substances A and B: agglutination titers, Ig class, and IgG subclasses in healthy persons of different age categories . *Transfusion* 1991;31:607-615.
128. Kunkel HG , Rockey JH. β 2-A and other immunoglobulins in isolated anti-A antibodies. *Proc Soc Exp Biol NY* 1963;113:278-281.
129. Filitti WS . Natural antibodies to immune antibodies of human ABO blood group system. *Biochemie* 1976;58:1345-1353.
130. Prokop O. Studies on the secretion antibodies in saliva. *Cong. Leg. Med., Vienna*. 1961
131. Gershowitz H, Behrman SJ, Neel JV. Hemagglutinins in uterine secretions. *Science*. 1958;128:719-20.

132. Boettcher B. ABO blood group agglutinins in saliva. *Acta Haematol* 1967;38:351 – 360 .
133. Jakobowicz R, Ehrlich M, Graydon JJ. Cross reacting antibody and saliva agglutinins *Vox Sang* 1967;12:340-353.
134. Goldstein IJ, Hughes RC, Monsigny M, Osawa T, Sharon N. What should be called a lectin? *Nature* 1980;285:66 .
135. Furukawa K, Ying R, Nakajima T, Matsuki T. Hemagglutinins in fungus extracts and their blood group specificity. *Exp Clin Immunogenet* 1995;12:223-231.
136. Bird WG. Lectins in immunohematology. *Transfus Med Rev* 1989;3:55-62.
137. Etzler ME, Kabat EA. Purification and characterization of a lectin (plant hemagglutinin) with blood group A specificity from *Dolichos biflorus*. *Biochemistry* 1970;9:869-877.
138. Ottensouser F, Sato R, Sato M. A new anti-B lectin. *Transfusion* 1968;8:44-46.
139. Matsumoto I, Osawa T. Purification and characterization of an anti-H (O) phytohemagglutinin of *Ulex europaeus*. *Biochim Biophys Acta* 1969;194:180-189.
140. Sönmezoğlu, M. Transfüzyon Tarihi. *Klinik Gelişim* 2001 (Transfüzyon özel sayısı) 14;1-6.
141. Hughes-Jones NC, Gardner B. Red cell agglutination: the first description by Create (1869) and further observations made by Landois (1875) and Landsteiner (1901). *Br J Haem* 2002; 119:889-893.
142. Schvarz HP and Dorner F. Karl Landsteiner and his major contributions to haematology. *Br J Haem* 2003; 121: 556–565
143. Bayık M. Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Tarihi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi No:44 Mayıs 2005;9-14
144. International Red Cross and Red Crescent Movement. http://en.wikipedia.org/wiki/International_Red_Cross_and_Red_Crescent_Movement
145. Türk Kızılayı Kurumsal sitesi. www.kizilay.org.tr
146. Hillman RS, Kenneth AA: Blood Component Therapy. In: *Hematology in Clinical Practice* . 3 rd edit 2002,407-416.
147. Aydınlı A. Türk Kızılayı Kan Merkezleri, 3 rd edit 2004;11-13

148. Atamer T.Kan Transfüzyonunun Tarihçesi,35.Ulusal Hematoloji Kongresi;148-153,Ekim 2009
149. Uluhan R:Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Tarihi, IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi;25-31,Aralık 2011
150. Klein H, Spahn G, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007; 370:415-426.
151. Gubernot D, Nakhasi H, Mied P et al. Transfusion-transmitted babesiosis in the United States: summary of a workshop. *Transfusion* 2009.
152. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol* 2007;14:671-676.
153. Dikmen Y. Erken Transfüzyon reaksiyonları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi No: 44 • Mayıs 2005; s. 223-227
154. Bolton-Maggs P, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013;(163):303-314
155. Seyfried, H, Walewska I. Analysis of immune response to red blood cell antigens in multitransfused patients with different diseases. *Materia medica Polona Polish journal of medicine and pharmacy* 1990;(22):21-25.
156. Cook IA. Primary rhesus immunization of male volunteers. *Br J Haematol* 1971 20:369-375.
157. Zimring JC, Hendrickson JE. The role of inflammation in alloimmunization to antigens on transfused red blood cells. *Curr Opin Hematol* 2008;(15):631-635.
158. Hendrickson, JE, Roback JD, Hillyer CD et al. Discrete Toll-like receptor agonists have differential effects on alloimmunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2008 48:1869-1877.
159. Gunson H, Stratton HF, Cooper DG, Rawlinson VI. Primary immunization of Rh-negative volunteers. *Br Med J* 1970;(1):593-595.
160. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491-6.
161. Buckley RH, Lucas ZJ, Hattler BG et al. Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcal botryomycosis: immunological reconstitution by allogeneic bone marrow. *Clin Exp Immunol* 1968;3: 153-69.
162. Bach FH, Albertini RJ, Joo P et al. Bone marrow transplantati-on in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-66.

163. Aschan J. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *Br Med Bull* 2006;(77-78):23-36.
164. The EBMT handbook, Haemopoietic stem cell transplantation 2004 revised edition. Editors: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T.
165. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol* 2010;3:285–299.
166. Li H, Sykes M. Emerging concepts in hematopoietic cell transplantation. *Nat Rev Immunol* 2012;12:403–416.
167. Foeken LM, Green A, Hurley CK, et al. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 811-8.
168. Majolino I, Aversa F, Bacigalupo A et al. Allogeneic transplants of rhG-CSF-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) from normal donors. *GITMO. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Haematologica* 1995;80:40-3.
169. Styczynski J, Lapopin M, Elarouci N et al. Pediatric Sibling Donor Complications of Hematopoietic Stem Cell Collections: EBMT Pediatric Diseases Working Party. *Blood* 2009;114;Abstract 806.
170. Schoemans H, Theunissen K, Maertens J et al. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 83-93
171. Veneris MR, Brunstein C, DFor TE et al. Risk of relaps (REL) after umbilical cord blood (UCB) transplantation in patients with acute leukemia: marked reduction in recipients of two units. *ASH Annual Meeting Abstracts (Abstract 305)* 2005;106:93a.
172. Kelly SS, Sola CBS, de Lima M, Shpall E. Ex vivo expansion of cord blood. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:673-81.
173. 173. Yeşilipek MA. Çocuklarda Hematopoietik Kök Hücre Nakli *Türk Ped Arş* 2014; 49: 91-98
174. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-956.
175. Griffith LM, Pavletic SZ, Lee SJ et al. Chronic Graft-versus-Host Disease--implementation of the National Institutes of Health Consensus Criteria for Clinical Trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(4),379-384.
176. Goldberg J, Jacobsohn DA, Zahurak ML, Vogelsang GB. Gastrointestinal toxicity from the preparative regimen is associated with an increased risk of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 101-7.

177. Biedermann, B.C. (2008) Vascular endothelium and graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*, 21 (2), 129-138.
178. Kansu E, Sullivan KM. Late effects of hematopoietic stem cell transplantation. (2000) *Hematology* 5: 1-14.
179. Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2009; 147: 246-61.
180. Hamza NS, Fanning L, Tary-Lehmann M et al. High rate of graft failure after infusion of multiple (3-5) umbilical cord blood (UCB) units in adults with hematologic disorders: role of HLA disparity and UCB graft cell cross immune reactivation (abstract). *Blood* 2003;98.
181. Buckner CD, Clift RA, Sanders JG, et al. ABO incompatible marrow transplants. *Transplantation* 1978;26;233-8
182. Klumpp TR. Immunohematologic complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:159-70.
183. LaRoche V, Eastlund D.T, McCullough J. Immunohematologic aspects of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Immunohematol* 2004;20:217-25.)
184. Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components. *Bone Marrow Transplant* 2000;(26):749-57.
185. Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA et al. Comparison of techniques for dealing with major ABO incompatible marrow transplants. *Transplantation Proceedings* 1987;19:4605-8.
186. Snieciński IJ, O'Donnell MR. Hemolytic complications of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. 2nd edn. Malden, MA: Blackwell Science Inc, 1999:674-683.
187. Keever-Taylor CA, et al. Analysis of risk factors for the development of GVHD after T-cell depleted allogeneic BMT: effect of HLA disparity, ABO incompatibility, and method of T-cell depletion. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:620-630.
188. Worel N, Greinix HT, Mitterbauer M et al. Severe immune hemolysis after minor ABO- mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. *Transfusion* 2002;42:1293-1301.
189. Stroncek DF, Clay ME, Smith J, et al. Composition of peripheral blood progenitor cell components collected from healthy donors. *Transfusion* 1997; 37:411-417.

190. Demirkan F, Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sırasında ABO Kan Grubu Uyuşmazlığının Sonuçları ve Yapılması Gerekenler. *HematoLog* 2011;1:115-124.
191. van Tol MJ, Gerritsen EJ, de Lange GG, et al. The origin of IgG production and homogeneous IgG components after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87:818–826.
192. Blin N, et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1315–1323.
193. Stussi G, Huggel K, Lutz HU, et al. Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow- cytometric method. *Br J Haematol* 2005;130:954– 63.
194. Bolan C, Leitman S, Griffith L et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: 1687–94.
195. Young PP, Goodnough LT, Westervelt P, Diersio JF. Immune hemolysis involving non ABO/RhD alloantibodies following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(12):1305-1310.
196. Peggs K, Morris E, Kottaridis P et al. Outcome of major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation may be influenced by conditioning regimen. *Blood* 2002; 99:4642–3.
197. Snell M, Chau C, Hendrix D et al. Lack of isohemagglutinin production following minor ABO incompatible unrelated HLA mismatched umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 135–40.
198. Stussi G, Halter J, Bucheli E, Valli PV et al. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009; 94:239–248
199. Springer G.F. Blood Group and Forssman antigenic determinants shared between microbes and mammalian cells. *Prog Allergy* 1971;(15):9-77
200. Garratty G, Glynn SA, McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion*.2004 May;44(5):703-6. (106 ile aynı)
201. www.bloodstocks.co.uk
202. www.nhs.uk/conditions/blood-groups/
203. Tomilin VV, Gurtovaia SV. The incidence of finding ABO system antigens in the population of the Russian Federation *Sud Med Ekspert* 1999;42:16-18.

204. Bahaj AA. ABO and rhesus blood groups distribution in Hadhramout population. *Hadh Studies and Res* 2003;4:2-7
205. Ndoula ST, Noubiap JJ, Nansseu JR et al. Phenotypic and allelic distribution of the ABO and Rhesus (D) blood groups in the Cameroonian population *Int J Immunogenet.* 2014;41(3):206-10
206. Das PK, Nair SC, Harris VK et al. Distribution of ABO and Rh-D blood groups among blood donors in a tertiary care centre in South India. *Trop Doct* 2001;3:47-48
207. Giri PA, Yadav S, Parhar GS et al. Frequency of ABO and Rhesus Blood Groups: A Study from a Rural Tertiary Care Teaching Hospital in India. *Int J Biol and Med Res* 2011;2:988-990.
208. Kansu SA. Kan Grupları Hakkında. *İstanbul Darülfünunu Tıp Fakültesi Mecmuası* 1930;(5):253-261
209. Şenyürek M. Kan Grupları ve Irk. *Ülkü Halkevleri Dergisi* 1940;15(85):500-502.
210. Mizan N. ABO ve Rh Kan Gruplarının Dağılımı. *Türk Hijyen Tecrübi Biyoloji Dergisi* 1963;23:332-352.
211. http://www.kanver.org/kan_2012.pdf
212. Kayıran SM, Oktem O, Kayıran PG et al. Frequency of ABO and rhesus blood groups among neonates born at a private hospital in Istanbul. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;43(2):467-70.
213. Salduz ZI, Çetin G, Karatoprak C ve ark. Türkiye'nin İstanbul İlinde Saptanan ABO ve Rh Kan Gruplarının Dağılımı. *İstanbul Med J* 2015;16(3)/www.journalagent.com/z4/
214. Wright MS. The Rh blood group system. In Quinley Ed (editor). *Immunoematology Principles and Practice* (2 nd edition) 1998;111-
215. Huang CH, Liu PZ, Cheng JG. Molecular biology and genetics of the Rh blood group system. *Seminars in Hematology* 2000;37(2):150-165
216. Kimura F, Sato K, Kobayashi S et al. Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica* 2008;93:1686–1693.
217. Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG et al. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 2008;112:3036-3047.

218. Sheppard D, Tay J, Bryant A et al. Major ABO-incompatible BMT: isohemagglutinin reduction with plasma exchange is safe and avoids graft manipulation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(7):953-7
219. Resnick IB, Tsirigotis PD, Shapira MY et al. ABO incompatibility is associated with increased non-relapse and GVHD related mortality in patients with malignancies treated with a reduced intensity regimen: a single center experience of 221 patients. *Biol Blood Marrow Transplant: J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2008;14:409–417.
220. Ustun C, Celebi H, Arat M et al. Treatment of aregenerative anemia following an ABO-incompatible allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report. *Ther Apher* 1999;3:275-277.
221. Bolan, C.D., Leitman, S.F., Griffith, L.M., ety al. Correspondence to the editor: parameters of erythropoietic function after major ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation: implications following nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2002;(99):4642–4644.
222. Griffith LM, McCoy JP Jr, Bolan CD et al. Persistence of recipient plasma cells and anti-donor isohaemagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005;128:668- 75.
223. Raimondi R, Soli M, Lamparelli T, et al. ABOincompatible bone marrow transplantation: a GITMO survey of current practice in Italy and comparison with the literature. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 321–329.
224. Oyedeji OA, Adeyemo TA, Ogbenna AA et al. Prevalence of anti-A and anti-B hemolysis among blood group O donors in Lagos. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2015;18(3):328-332.
225. de França NG, Poli MC, Ramos PG, Borsoi CS et al. Titers of ABO antibodies in group O blood donors *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(4):259-62.
226. Branch DR. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from? *Transfusion*. 2015;55(2):74-9.
227. Landim CS, Gomes FC, Zeza BM et al. Prophylactic strategies for acute hemolysis secondary to ABO-minor incompatible platelets: correlation between hemolysin qualitative test and isohemagglutinin titration. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37:217–22.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Didem SOYDEMİR

Doğum Tarihi: 18.02.1983

Doğum Yeri: Fatih/İSTANBUL

Medeni Hali: Bekar

Ev adresi: : Bahçeşehir 2.Kısım Şelale Caddesi SPRADON Kuleler A1 Blok Kat:12
Daire 48 Başakşehir /İSTANBUL

İş adresi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
A.B.D Çapa Fatih/İSTANBUL

Yabancı dil: İngilizce (iyi derecede), Almanca (orta derecede)

Telefon: 0 507 626 56 02

E-mail: didem.soydemir@istanbul.edu.tr

EĞİTİM VE ÖĞRENİM DURUMU

İkinci Üniversite	2012-	: İstanbul Üniversitesi Sosyoloji (AUZEF)
Uzmanlık	2008-	: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü
	2007	: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D Araştırma Görevlisi
Üniversite	2001-2007	: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Lise	1995-2001	: İçel Mersin Anadolu Lisesi
	1994-1995	: İçel Mersin Anadolu Lisesi Hazırlık Sınıfı
İlkokul	1989-1994	: Barboros İlköğretim Okulu /MERSİN

BAŞARI BELGELERİ:

- 1994-1997** : T.C Kültür Bakanlığı Mersin Devlet Opera ve Balesi Başarı Belgesi
(3 yıllık Koro Şarkıcılığı)
- 1997-1998** : İçel Mersin Anadolu Lisesi 1997-1998 Öğretim Yılı Onur Belgesi
- 2000-2001** : İçel Mersin Anadolu Lisesi 15. Dönem /Dönem Üçüncüsü Başarı Belgesi
- 2006-2007** : İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006-2007 Öğretim Yılı
(Dönem Sekizincisi)

MESLEKİ EĞİTİM PROGRAMLARI VE KURSLAR:

1. 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2014
2. 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2013
3. 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2012
4. 33. Pediatri Günleri ve 12. Pediatri Hemşireliği Günleri, Mart 2011
5. 32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2010
6. IX. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi ve V. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 30 Nisan 2012
7. IX. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi ve V. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 'Çocuk Yoğun Bakım Kursu', İstanbul 30 Nisan- 4 Mayıs 2012
8. II.Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi, İstanbul, 7-11 Kasım 2012
9. Çapa Çocuk Eğitim Günleri 'İşimizde Kalite İçin Etkin İletişim Kursu', İstanbul 2012
10. Çapa Çocuk Eğitim Günleri Pediatrik Allerji Kursu, İstanbul, 26 Mayıs 2013
11. Çapa Çocuk Eğitim Günleri Pediatrik Nefroloji Kursu, İstanbul, 28 Nisan 2013

12. Çapa Çocuk Eğitim Günleri Sosyal pediatri Kursu, İstanbul, 10 Mart 2013
13. Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitim Programı, İstanbul, 20- 22 Şubat 2013
14. Çapa Çocuk Hafta Sonları Kursları 'Çocuk Nörolojisi Kursu', İstanbul, 11 Kasım 2012
15. Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası, T.C Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul, 5-7 Ocak 2011
16. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Asistan Eğitim Programları 'Pediatrik Nöroloji Kursu', İstanbul, Şubat 2011
17. 'Pediatric Advanced Life Support (PALS)' Kursu, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, Amerikan Kalp Cemiyeti, Amerikan Pediatri Akademisi, İstanbul, 25-26 Haziran 2011
18. 32.Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri 'Çocukta EKG ve Disritmi Kursu', İstanbul, 27 Nisan 2010
19. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Asistan Eğitim Programları 'Antibiyotik Kullanım Kursu', İstanbul, 2 Ekim 2010
20. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Asistan Eğitim Programları 'Metabolik Aciller Kursu', İstanbul, 6 Kasım 2010
21. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Asistan Eğitim Programları 'Yenidoğan Kursu', İstanbul, 4 Aralık 2010

AKADEMİK YAYINLAR VE ÇALIŞMALAR:

1. Ergul Y, **Soydemir D**,Tastan Y and Omeroglu R. Does early hyperbaric oxygen therapy prevent extremity necrosis in Nicolau syndrome?. *Pediatrics International (Official journal of the Japan Pediatric Society)* 2012;54:15-18
2. Kılıç A, Poyrazoğlu Ş, **Soydemir D**, Yıldız İ. Aralık sayısının ‘Tanınız Nedir?’ yanıtı: Hipertiroidi Basedow Graves Hastalığı. *Journal of the Child* 2013;13(1) 51-54
3. Uysalol M, **Soydemir D**, Çıtak A. Bir vaka nedeni ile unutulmaya başlayan bir zehirlenme etkenine yaklaşımın gözden geçirilmesi; Gaz yağı zehirlenmesi/sunum pdf/ cayd.org.tr
4. Oğuz F, Yıldız İ, Kandemir İ, **Soydemir D**, Kılıç A, Ünüvar E. 0-30 ay arası çocuklarda fontanel genişliği ve kapanma yaşının araştırılması. Preliminer Çalışma, 2013
5. Aktürk H, **Soydemir D**, Abalı S, Somer A, Yekeler E, Köksalan K, Salman N. Tüberküloza bağlı Reaktif Artrit: Poncet Hastalığı. *J Pediatr Inf* 2015;9: DOI: 10.5152/ced.2015.1789

POSTER SUNUMLARI:

1. **Soydemir D**, Uzunhan T, Yıldız İ, Ersoy M, Ünüvar E, Gökçay G, Çalışkan M, Özmen M. Kronik progresif eksternal oftalmopleji tanılı iki kardeş: Olgu sunumu, 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2014 İstanbul
2. **Soydemir D**, Haşlak F, Yıldız İ, Kılıç A, Ünüvar E, Oğuz F. Hışlıtlı çocuk nedenlerinden biri: Yabancı cisim aspirasyonu, 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2013 İstanbul
3. **Soydemir D**, Haşlak F, Yıldız İ, Kılıç A, Ünüvar E, Oğuz F. İdrarın beklemekle koyulaşması: Erken saptanan alkaptonüri olgusu, 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2013 İstanbul
4. Sayınbatur B, **Soydemir D**, Uzunhan T, Yeni S. N, Aydınlı N, Çalışkan M. Progresif Myoklonik Epilepsi Nadir Nedenlerinden Lafora Hastalığı : İki Kardeş Olgu XV. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi 22 – 25 Mayıs 2013 Sivas
5. **Soydemir D**, Yıldız İ, Kılıç A, Uçar A, Ünüvar E, Oğuz F, Sıdal M. Çocukluk çağı Graves hastalığında otoimmün belirteçlerin önemi: Semptomatik Hipertiroidi olgu sunumu, 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2012 İstanbul
6. **Soydemir D**, Yıldız İ, Kılıç A, Ünüvar E, Oğuz F, Sıdal M, Baykal C. İyileşmeyen deri lezyonlarının nadir nedeni: Ehlers-Danlos sendromu, 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2012 İstanbul
7. **Soydemir D**, Şık S.G, Tüten A, Yılmaz A, Emre S, Çıtak A. Tekrarlayan pulmoner hemoraji ile seyreden atipik hemolitik üremik sendrom, IX. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi ve V. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, ‘Çocuk Yoğun Bakım Kursu’, 30 Nisan- 4 Mayıs 2012 Ankara

8. Çalışkan M, Ekici B, **Soydemir D**, Küçükuşurluoğlu Y, Aydın N, Tatlı B, Özmen M. Menkes hastalığı: 2 olgu sunumu. 46. Türk Pediatri Kongresi, 18-22 Mayıs 2010, İzmir. Türk Pediatri Arşivi , 2010: 45; 206

9. Soydemir D, Durmuş S, Öztürk G, Anak S, Kılıç A. Myeloproliferatif hastalıklarda genetik yatkınlık: JAK-2 mutasyonu pozitif olgu sunumu, 32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2010 İstanbul

10. Soydemir D, Durmuş S, Anak S, Kılıç A, Öztürk G, Ağaoğlu L. Çocukluk çağı karın ağrılarının nadir nedenlerinden: Diffüz lenfanjiomatozis, 32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri, Nisan 2010 İstanbul

EK 1-

KAN BAĞIŞINDA BULUNMADAN ÖNCE NELERE DİKKAT EDİLMELİ?

- Kan bağışçıları tercihen kan bağışından en az iki saat önce tam bir öğün yemiş olmalıdır.
- 12 saat öncesine kadar alkol alınmamalıdır.
- Normal, yağsız besinler alınmalı ve mümkün olduğunca fazla sıvı tüketilmelidir.
- Bağıştan önceki yarım saat içinde kafein içeren içecekler (Kahve, kola, kahveli içecekler v.b.) içilmesi tavsiye edilir.

KAN ALMA İŞLEMİ:

"Kan Bağışçısı Sorgulama Formu"na göre kan bağışına engel durumunuz yok ise; genel durumunuz değerlendirilecek, kan basıncınız ve nabızınız ölçülecek, kan sayımı için küçük bir kan örneği alınacaktır. Kan bağışı için uygunsanız, kolunuz antiseptik madde ile temizlenecek ve tek kullanımlık steril iğne ile damarınıza girilerek ortalama 450 ml kan alınacaktır.

Kan alma işlemi tamamlandıktan sonra iğne koldan çıkarılır. Hemen ardından iğnenin çıkarıldığı bölgeye uygun ve temiz pansuman malzemesiyle baskı uygulanır. Kan bağışçısı, en az 10 dk. Bağışçı koltuğunda bekletilir.

KAN BAĞIŞI İLE İLGİLİ OLARAK ÇIKABİLECEK SORUNLAR

Kan bağışı sırasında ve sonrasında önemli bir sorunla karşılaşılması beklenmemektedir. Nadiren baş dönmesi, terleme, çarpıntı, bulantıkusma, bayılma, kas spazmları, iğne giriş yerinde şişme ve morarma gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Kalp ya da sinir sistemi kaynaklı hayatı tehlikeye arz eden sorunlar ise çok nadir olarak görülebilmektedir. Kan merkezi personeli bu tür durumlarda gerekli müdahaleyi yapabilecek bilgi ve deneyime sahiptir. Bağışçı, bağış esnasında ve sonrasında yetkili personelin tıbbi tavsiye ve yönlendirmesine uymalıdır.

KAN BAĞIŞINDAN SONRA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER;

- Kan bağışı bulunulan günde bol sıvı alınmalı, bağış izleyen 2 saat boyunca sigara kullanılmamalıdır.
- Araç kullanılacak ise kan bağışı sonrası 30 dk. içerisinde araç kullanılmamalıdır.
- Kan bağışını takip eden 1 saat boyunca, kan dolaşım reaksiyonlarının önlenmesi amacıyla uzun süreli ayakta durulmamalıdır.
- Kan vermiş olduğunuz kolunuza yapıştırılmış olan koruyucu bant 2 saatten önce çıkarılmamalıdır.
- Kan bağışı yapılan günde ağır hobilerle uğraşılmalıdır. Örneğin; Planörçülük, paraşüt sporları, araba ve motosiklet yarışları, dağcılık, dağcıçık vs.
- Bağış günü, vücudu ajrı yoran ve sıvı kaybına yol açan aktivitelerden (sauna, spor vb.) kaçınılmalıdır.
- Kan verilmiş olan kolla ilk birkaç saat ağır eya taşınamamalıdır. Bu durum kanamaya yol açabilir.
- Kan bağışından sonra baş dönmesi, baygınlık hissi olursa yere uzanmalı veya baş iki dizinizin arasına alınacak şekilde oturulmalıdır.
- Alkol, ikinci yemek öğününden önce kullanılmamalıdır.
- Tren makinistleri, ağır yük şoförleri, ağır iş makinesi operatörleri, vinç operatörleri, pilotlar, işleri gereği portatif merdiven veya şantiye iskelesine tırmanmak zorunda olan kişiler, yeraltında çalışan madenciler gibi uzun süre bitkinlik ve yorgunluğa neden olan mesleklere sahip olan kişiler kan bağışını bulduktan 24 saat sonra bu işleri yapabilirler.

Kan Bağışçı Merkezi personeline merak ettiğiniz konuda istediğiniz zaman soru sorabilirsiniz.

Kan Bağışçı için verdiğiniz kanda AIDS, sifilis (frengi), Hepatit B ve Hepatit C için testler yapılacaktır. Test sonuçlarınızdan herhangi biri pozitif çıkarsa kanınız kullanılmayacak, size ve sağlık Bakanlığın'a durum hakkında bilgi verilecektir. Yine bu kan örneği toplum yararına araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılabilir.

Kan verme konusunda kuskularınız varsa istediğiniz zaman kimse ve açıklama yapmadan kan bağışı merkezini terk edebilir veya kan bağışı merkezi personeliyle özel görüşebilirsiniz.

Yukarıda bilgileri okudum ve anladım.

Bu bilgiler ışığında gönüllü ve karşılıksız kan bağışında bulunmayı istiyorum.

Adı Soyadı :

TARİH : ... / ... /20...

İMZA

NOT : Kan Bağışçısı tarafından adı soyadı tarih ve imza kısmı kendi el yazısıyla doldurulacaktır.

EK 2-İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KAN MERKEZİ BAĞIŞÇI KAYIT FORMU

Hastanın Adı Soyadı : / / 20

Hastane Adı :

Kan Bağışçısının Kimlik Adres Kişisel Bilgileri :

T.C. Kimlik Numaranız : <input type="text"/>	
(Yabancı uyruklu iseniz kutulara Nüfus ve Vatandaşlık Müdürlüğünün vermiş olduğu kimlik numaranızı yazınız.)	
Adınız Soyadınız :	Adresiniz :
Baba Adı :	
Anne Adı :	
Doğum Tarihi : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Cep Telefonu : <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Cinsiyeti : <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek	Ev Telefonu : <input type="text"/> 0 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Kan Grubu : Rh	İş Telefonu : <input type="text"/> 0 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Mesleği :	e-mailiniz : @
Eğitim Durumu : <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Orta <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Ön Lisans <input type="checkbox"/> Lisans <input type="checkbox"/> Y. Lisans	

Bu kısım Kan Merkezi tarafından doldurulacaktır.

BAĞIŞ TİPİ :	TAM KAN <input type="checkbox"/>
	AFEREZ TROMBOSİT <input type="checkbox"/>
	AFEREZ GRANÜLOSİT <input type="checkbox"/>

FİZİK MUAYENE (FM):

Ağırlık : kg	Diğer :	ONAY
Nabız : /dakika		
Kan basıncı : mmHg		
Vücut ısısı : °C		

TEST SONUÇLARI:

Hemoglobin (g/dL) :	HBSAg : Negatif <input type="checkbox"/> Pozitif <input type="checkbox"/>
Hematokrit (%) :	Anti-HCV : Negatif <input type="checkbox"/> Pozitif <input type="checkbox"/>
Trombosit ($\times 10^9/L$) :	Anti-HIV 1/2 : Negatif <input type="checkbox"/> Pozitif <input type="checkbox"/>
Lökosit ($\times 10^9/L$) :	VDRL/RPR : Negatif <input type="checkbox"/> Pozitif <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRME:

<input type="checkbox"/> Geçici Red / / 20..... tarihinden itibaren kan bağışında bulunabilir. Nedeni : BSF Madde : FM/Test Sonucu : Diğer :	<input type="checkbox"/> Kalıcı Red / / 20..... tarihinden itibaren kan bağışında bulunabilir. Nedeni : BSF Madde : FM/Test Sonucu : Diğer :
<input type="checkbox"/> Bağışçı olabilir	
Açıklama :	

Değerlendiren Flebotomist : Adı Soyadı / KASE
İMZA

Değerlendiren Hekim : Adı Soyadı / KASE
İMZA

İTF-KNM-PR-001/FR-001
Rev.No:00

EK 3- İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KAN MERKEZİ BAĞIŞÇISI SORGULAMA FORMU

	Evet	Hayır
1- Kan Bağışçısı Bilgilendirme Formum okudunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Kendinizi sağlıklı ve iyi hissediyor musunuz ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Daha önce kan bağışı için gittiğiniz bir kan bağışı merkezinden herhangi bir nedenle geri çevildiniz mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Son 2 ay içinde kan bağışı yaptınız mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Prostat büyümesi, sıvıce tedavisi, sedef hastalığı, kellik için herhangi bir ilaç alıyor musunuz ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Herhangi bir enfeksiyon hastalığı için ilaç (antibiyotik, ateş düşürücü v.b.) aldınız mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Son 5 gün içinde aspirin, ağrı kesici veya romatizma ilacı aldınız mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Yukarıda belirtilenler dışında kullandığınız herhangi bir ilaç var mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Son 12 ay içinde diğ tedavisi oldunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10- Son 1 hafta içinde, ihal (diyare) oldunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11- Son 1 ay içinde herhangi bir aşı oldunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12- Kronik (mizmin, süregelen) bir hastalığınız var mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13- Para veya uyuturucu karışımında cinsel ilişkiniz oldu mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14- Frengi (Sifilis) veya bel soğukluğu (gonore) nedeniyle tedavi oldunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15- AIDS hastalığınız var mı, kendinizde böyle bir hastalık olduğuna dair şüphelenir var mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16- AIDS hastası olduğuna bildiğiniz biri ile cinsel ilişkiniz oldu mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17- Kan ve kan tetisi alan, diyalize giren veya hemofili hastası ile cinsel ilişkiniz oldu mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18- Hiç uyuturucu kullandınız mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19- İnfülin, büyüme hormonu, immünglobulin (gamaglobulin), tamsüksifen kullandınız mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20- Ameliyat veya endoskopi oldunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21- Kalp-damar, akciğer, mide-bağırsak, böbrek hastalığınız var mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22- Sars (epilepsi) krizi veya felç geçirdiniz mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23- Kanser tanısı aldınız mı, kanser tedavisi gördünüz mü ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24- Şeker hastalığınız ya da yaygın romatizmal bir hastalığınız var mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25- Kanamalı bir hastalık veya kan hastalığınız var mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26- Sıtma (malaria), Verem (rüberrikül), Malta humusu (peynir hastalığı / brucella), Kemik iltihabı (osteomyelit) veya Kara Humma (kala - azar) geçirdiniz mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27- Hepatit (Sarılık hastalığı) geçirdiniz mi, taşıyıcı mısınız ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28- Hepatit (Sarılık hastalığı) olan biri ile aynı evde yaşıyor musunuz veya cinsel ilişkiniz oldu mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29- Bugüne dek hiç erkek eşeğe cinsel ilişkide bulunduğunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30- Toksoplazma geçirdiniz mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31- Kamerun, Orta Afrika, Çad, Kongo, Ekvateryal Gine, Gabon, Nijer ya da Nijerya'da hiç bulduğunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32- 1990-1996 yılları arasında İngiltere, Kuzey İrlanda, Galler ya da İskoçya'da bulduğunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33- Son 3 yıl içinde yukarıdaki ülkeler dışında başka ülkelere bulduğunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34- Ailenizde Deli Dana Hastalığı (Creutzfeldt - Jacob) olan birisi oldu mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35- Size Dura mater (beyin zarı) veya kornea nakli yapıldı mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36- Bayanlar için; son 12 ay içinde hamilelik geçirdiniz mi veya doğum yaptınız mı? <i>Doğur / Doğur</i> Şu an hamile mısınız ? (Erkekler; ben erkeklerin katıldığına şüphelenmemdir.) <i>Ben erkekim.</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37- Son 12 ay içinde size kan, doku veya organ nakli yapıldı mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38- Son 12 ay içinde bir bağışçıdan kanı ile temasınız oldu mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39- Son 12 ay içinde dövme, akupunktur, botoks, tiki için cilt deldirme, saç ekimi veya estetik müdahaleler yaptınız mı ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40- Son 12 ay içinde hayvan sürüğü nedeni ile kaduz aşısı oldunuz mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41- Son 12 ay içinde üç günden fazla tutuklu kaldınız mı veya üç günden fazla tutuklu kalan biriyle cinsel ilişkiniz oldu mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KAN BAĞIŞÇISI ONAYI

Kan bağışçısı sorgulama formundaki soruları dikkatle okudum ve doğru olarak yanıtladım. Bağışçı Bilgilendirme Formu'nda verilen bilgiler doğrultusunda kanımı gönüllü ve karşılıksız olarak bağışlamayı ve tarama testleri yapıldıktan sonra gereksinimi olan herhangi bir hasta için ve/veya tıbbi amaçlarla kullanılmasına, tarama testlerinin herhangi birinin pozitif çıkması halinde tarafıma bildirilmesini kabul ediyorum.

Adı Soyadı :

Tarih :

İmza :

NOT: Kan Bağışçısı tarafından adı soyadı tarih ve imza kısmı kendi el yazısıyla doldurulacaktır.

İTF-KNM-PR-001/FR-001
Rev.No:00

