

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**DEÜTF HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTA VE
DONÖRLERİN ABO VE KELL KAN GRUPLARI İLE RH
SUBGRUPLARININ DAĞILIMININ İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. YASEMİN URCAN TAPAN

İZMİR-2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**DEÜTF HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTA VE
DONÖRLERİN ABO VE KELL KAN GRUPLARI İLE RH
SUBGRUPLARININ DAĞILIMININ İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. YASEMİN URCAN TAPAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İNCİ ALACACIOĞLU

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ABO KAN GRUBU	5
2.1.1. Tarihçe.....	5
2.1.2. ABO Antijenlerinin Sentezi	7
2.1.3. ABO Antijenlerinin Özellikleri.....	10
2.1.4. ABO Kan Grubu: İsimlendirme ve Sistem Antijenleri.....	12
2.1.5. ABO Varyasyonları.....	13
2.1.6. ABO Antikorları	16
2.2. Rh KAN GRUBU	18
2.2.1. Tarihçe.....	18
2.2.2. Rh Antijenleri.....	19
2.2.3. D Polimorfizmleri	19
2.2.4. Anti-D'nin Klinik Önemi	20
2.2.5. C, c, E ve e Antijenleri	21
2.3. DİĞER KAN GRUPLARI.....	22
2.3.1. Kell Kan Grubu	22
2.3.2. Kell Antijenleri.....	22
2.3.3. Kell Antikorları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
5. BULGULAR	26
6. TARTIŞMA	31
7. SONUÇ.....	37
8. KAYNAKLAR.....	38



TABLO LİSTESİ:

- Tablo 1.** Kan grubu sistemleri
- Tablo 2.** ABO antijenleri, antikorları ve genotipleri
- Tablo 3.** Çeşitli ABO kan grubu varyasyonlarında eritrosit yüzeyindeki antijen sayıları..
- Tablo 4.** ABO antijenleri
- Tablo 5.** Klinik önemleri yönünden bazı kan grubu antikorları
- Tablo 6.** C, c, E ve e antijenlerinin farklı toplumlarda görülme sıklıkları.....
- Tablo 7.** Hasta ve donörlerin cinsiyete göre dağılımı.....
- Tablo 8.** Hasta ve donörlerin yaş grubuna göre dağılımı
- Tablo 9.** Hasta ve donörlerin doğum yerlerinin illere göre dağılımı
- Tablo 10.** Hasta ve donörlerin doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı
- Tablo 11.** Hasta ve donörlerin Rh kan grubuna göre dağılımları
- Tablo 12.** Hasta ve donörlerin ABO kan grubuna göre dağılımları
- Tablo 13.** Hasta ve donörlerin ABO ve Rh kan grubuna göre dağılımları
- Tablo 14.** A kan grubuna sahip hasta ve donörlerin fenotiplere göre dağılımları
- Tablo 15.** B kan grubuna sahip hasta ve donörlerin fenotiplere göre dağılımları
- Tablo 16.** AB kan grubuna sahip hasta ve donörlerin fenotiplere göre dağılımları
- Tablo 17.** Hasta ve donörlerin Rh subgruplara göre dağılımı
- Tablo 18.** Hasta ve donörlerin Kell kan grubuna göre dağılımı
- Tablo 19.** Türkiye'de O, A, B, AB ve Rh kan gruplarının dağılımı (%)
- Tablo 20.** Bazı ülkelerde O, A, B, AB ve Rh kan gruplarının dağılımı (%)

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. Kan grubu sistemlerini taşıyan membran yapılarının moleküler özellikleri

Şekil 2. H, A ve B antijen yapıları

Şekil 3. Kan grubu antikorları



KISALTMALAR:

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DAT	: Direkt Antiglobulin Testi
DEÜTF	: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DEÜH	: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
fin	: Finland
Gal	: Galaktoz
GalNac	: N-Asetil Galaktozamin
h	: H-partically deficient
HTR	: Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
Ig	: İmmünglobulin
ISBT	: International Society of Blood Transfusion
İAT	: İndirekt Antiglobulin Testi
int	: Intermediate
Lw	: Lewis
LW	: Landsteiner-Wiener
Oh	: Bombay fenotip
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
RBC	: Kırmızı kan hücresi
Rh	: Rhesus
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
YDHH	: Yenidoğan Hemolitik Hastalığı
µlt	: Mikrolitre

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesi aşamasında yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. İnci Alacacioğlu'na,

Üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Verilere ulaşılması ve bilgi desteği nedeniyle Prof. Dr. Fatih Demirkan'a,

İstatistiksel verilerin analizi açısından desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Hülya Ellidokuz ve Asım Leblebici'ye,

Kan merkezi çalışanlarından Veli Günal'a, Yaşar Dereli'ye,

Tezin oluşum aşamasından sonlanmasına dek tecrübe ve bilgilerini paylaşan Uzm. Dr. Alev Garip Acar'a,

Desteklerinden dolayı aileme,

Dr. Bengü Erkul Türemiş, Dr. Seyhan Pala Çifçi, Gizem Sayar başta olmak üzere tüm dostlarıma,

Ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Mehmet Tapan'a teşekkür ederim...

Dr. Yasemin Urcan Tapan

ÖZET

Amaç: Kan güvenliği, transfüzyon tıbbında temel bir hedeftir ve klinik olarak önemli antikorlarla alloimmünizasyon önlenerek artırılabilir. Bir bölgede kan gruplarının dağılımı hakkında doğru bilgiye sahip olmak, bireylerin ihtiyaçları ve kan bankası işlemleri için yararlı olmasının yanında bilimsel katkı da sağlayacaktır. Literatürde İzmir’de ABO , Rh ve Kell kan gruplarının dağılımını inceleyen çalışma bulunmayıp, bu çalışma ile İzmir’i büyük ölçüde yansıtan Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi’ne başvuran hasta ve donörlerin ABO ve Kell kan grupları ile Rh subgruplarının dağılımının belirlenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: 2008 ile 2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi kan merkezinde jel aglütinasyon yöntemi ile kan grubu çalışılan 157038 hastanın ve 232364 donörün verilerinin retrospektif analizi yapıldı.

Bulgular: Hastalarda kadın erkek oranı 1.2/1, donörlerde K/E oranı ise 0.08/1’di. Hastaların %30’u 65 yaş üstü, %26’sı 45-65 yaş grubu, %25.7’si 25-44 yaş grubu, %18.2’si 18-24 yaş grubu idi. Donörlerin %63.1’i 25-44 yaş grubu, %33.5’i 45-65 yaş grubu, %3.4’ü 18-24 yaş grubu idi. Hasta ve donörlerin doğum yerleri en sık İzmir’di. Hastaların %88.7’si Rh pozitif, %11.3’ü Rh negatif iken donörlerin %87.9’u Rh pozitif, %12.1’i Rh negatif idi. Rh pozitif ve Rh negatif hasta ve donörlerde kan grubu sıklıkları A>O>B>AB idi. A kan grubuna dahil olgu ve donörlerin %99.9’u A1 ve A2 fenotipine sahipti. B kan grubu hastalarının %99.9’u, donörlerin ise %100’ü B fenotipi gösteriyordu. AB kan grubu hasta ve donörlerde en sık (%99.9) A1B ve A2B fenotipi saptandı. Rh subgruplara bakıldığında hastalarda en sık %30 CDcee, donörlerde %33.4 ce bulundu. Kell kan grubu ise hastalarda %6.8, donörlerde %5 olarak saptandı.

Sonuç: ABO ve Rh kan grupları dağılımı Türkiye verilerine yakın olup, en sık rastlanan A kan grubu en az görülen B ile AB kan grubudur. Donör grubunu çoğunlukla erkek ve 25-44 yaş grubu oluşturmaktadır. Kadın ve 18-24 yaş grubunun donör olması için destek ve bilgilendirme programlarının yapılması donör sayısını arttırmak için uygun olacaktır. Bu çalışma, bir donör veri bankası oluşturmak ve çoklu transfüzyon gereken hastalara uyumlu kan sağlamak açısından önemli olup kan gruplarının dağılımı konusunda veri tabanı oluşmasına da katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kan grupları, donör, ABO, Rh, Kell

SUMMARY

Objective: Blood safety is a core objective in transfusion medicine, this can be enhanced by avoiding alloimmunization with clinically important antibodies. Accurate knowledge on the distribution of blood groups in a region is useful for individuals needs and blood bank processes as well as such knowledge would provide scientific contribution. In the literature, there is no study examining the distribution of ABO, Rh and Kell blood groups in İzmir. The aim of this study was to determine the distribution of AB and Kell blood groups and Rh subgroups of patients and donors who applied to Dokuz Eylül University Hospital which reflects İzmir to a great extent.

Subjects and methods: Between 2008 and 2017, a retrospective analysis of 157038 patients and 232364 donors with blood agglutination method was performed in Dokuz Eylül University Hospital blood center.

Results: The female male ratio was 1.2 / 1 in the patients and the F / M ratio in the donors was 0.08 / 1. 30% of the patients were older than 65 years, 26% were 45-65 age group, 25.7% were 25-44 age group and 18.2% were 18-24 age group. 63.1% of the donors were 25-44 age group, 33.5% were 45-65 age group, 3.4% were 18-24 age group. When we look at the places of birth of the patients and donors, İzmir was found most frequently. Of the patients, 88.7% were Rh positive, 11.3% Rh negative while 87.9% of the donors were Rh positive and 12.1% Rh negative. The blood group frequencies in Rh positive and Rh negative patients and donors were A>O>B>AB. 99.9% of cases and donors included in A blood group had A1 and A2 phenotypes. 99.9% of B blood group patients and 100% of donors showed B phenotype. The most frequent (99.9%) A1B and A2B phenotype were detected in patients and donors in the blood group AB. When the subgroups of Rh are seen, the most frequent ones were 30% CDcee in the patients and 33.4% ce in the donors. Kell blood group was 6.8% in patients and 5% in donors.

Conclusion: The distribution of ABO and Rh blood group data is close to Turkey, the most common is A blood group and the least common is B and AB blood group. The donor group is mostly male and 25-44 age group. Support and information programs for women and 18-24 age group to be donors will be appropriate to increase the number of donors. This study provides the first step to create a donor data bank and to prepare red cell panels to provide compatible blood to multi-transfused patients. Our results will contribute to the data base about the distribution of blood group.

Key Words: Blood groups, donor, ABO, Rh, Kell

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan grupları, “özgül bir allo-antikor tarafından saptanan, eritrosit yüzeyindeki kalıtsal karakterler” olarak tanımlanmaktadır[1]. Yapılan çalışmalar eritrositlerde membranla ilişkili pek çok yapının antikor yanıtı oluşturabilecek antijenik özellikleri olduğunu göstermiştir. Eritrosit yüzey antijenlerin büyük bir bölümü birbirleriyle ilişkilidir ve kan grup sistemlerini oluştururlar. Günümüzde tanımlanmış 35 kan grubu sistemi ve 700’den fazla kan grup antijeni vardır[2-4]. Kan grubu antijenlerinin dağılımı insanlar, toplumlar ve dokular arasında değişiklik göstermektedir. Eritrositlerde veya diğer kan hücrelerinde, dokularda ve vücut sıvılarında bulunabilmektedir[5].

Kan grubu antikorları çeşitli nedenlerle gelişebilir. Bunlar ABO sisteminde olduğu gibi yaşamın ilk aylarında gelişen “doğal antikorlar” ya da gebelik, transfüzyon ve transplantasyon gibi nedenlerle karşılaşılan yabancı antijenlere karşı oluşan “immün antikorlar”dır. Çok sayıdaki eritrosit antijeni ve bunlara karşı gelişen antikorlar fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığına (YDHH), ciddi hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına (HTR) yol açabilir ve planlanan transfüzyonların önünde önemli engeller oluşturabilirler. ABO ve diğer kan grubu sistemlerinin tanımlanmasıyla, güvenli transfüzyon uygulamalarının temeli atılmıştır.

Çoğu kan grubu antikoru YDHH oluşturma potansiyeline sahiptir fakat en önemlileri Rh sisteminden D ve c ile Kell sisteminden K’dır[1]. Rh kan grubu sistemi, iki ayrı protein üzerinde yer alan 50’den fazla antijenden oluşur ve en önemli antijeni A ve B’den sonraki en önemli eritrosit yüzey antijeni olan “D”dir[6]. Kan gruplamada rutin olarak bakılan “D” antijeni, antijenik varyasyonları nedeniyle transfüzyon uygulamalarında büyük önem taşımaktadır[1]. Transfüzyon tıbbında anti-D, anti-A ve anti-B’den sonra klinik olarak en önemli eritrosit antikorudur. Anti-D ve Rh antikorları fetus ve YDHH’ye ve ölümcül HTR’ye yol açabilir.

En iyi bilinen ve klinik olarak en önemli kan grubu sistemleri olan ABO ve Rh’tan başka, farklı klinik ve biyolojik öneme sahip 33 kan grubu sistemi daha vardır. Kell kan grubu bunlardan biridir. Kell sistem antikorları, YDHH ve HTR’ye yol açma potansiyelleri yüksek olması nedeni ile klinik öneme sahiptir.

Transfüzyon oldukça riskli bir işlemdir. Bu nedenle kan grubu antijenlerinin ve bunlara karşı gelişen antikorların yapısal ve işlevsel özelliklerinin anlaşılması transfüzyon güvenliğinin

sağlanması açısından önemlidir. Kan grupları ile ilgili çalışmalar, kan transfüzyonunu takiben oluşan komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalite oranının azaltılmasına yardımcı olacaktır. Kan grubunun dağılımını bilmek, klinik çalışmalar, güvenilir coğrafi bilgi, anne ve prematüre ölüm oranını azaltmak açısından önemlidir[7]. Kan grubu envanterinin etkili yönetimi için de gereklidir[8-11]. Kan gruplarının dağılımı ile ilgili çalışmalar önemlidir çünkü kan transfüzyonu ve organ transplantasyonunda hayati öneme sahip olduğu gibi Rh ve ABO uyumsuzlukları duodenal ülser, mide kanseri, diabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu gibi bazı hastalıklar ile de ilişkilendirilmiştir[12]. Çalışmamızda hasta ve donörlerin ABO ve Kell kan grupları ile Rh subgruplarının dağılımını incelemeyi amaçladık. Kan gruplarının sıklığı, bir bölgeden diğerine ve zaman zaman aynı bölgede de değişmektedir[13, 14]. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi kan merkezi genellikle Ege Bölgesi'ne hizmet veren büyük bir merkez olup bu çalışma ile elde edilen verileri epidemiyolojik Türkiye verisi olarak değerlendirmeyi amaçladık. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde belirleyeceğimiz bu dağılımın Türkiye geneline uyarlanması transfüzyon komplikasyon risklerinin belirlenmesi ve transfüzyon stratejilerinin oluşturulması açısından önemli olacaktır. Bu çalışmanın amacı transfüzyon yapılan hastalarda alloimmünizasyon riskini anlama ve transfüzyon güvenliğini iyileştirmedir[15]. ABO ve Rh kan gruplarının yerel ve bölgesel düzeylerde dağılımı bilgisi, kan bankalarının etkin yönetiminde ve kan transfüzyonu hizmetlerinde fayda sağlayacaktır[13, 15, 16]. ABO ve Rh kan grupları, belirli hastalıklarla ilişkilerde, popülasyon genetik çalışmalarında, nüfus göçü modellerinin araştırılmasında ve özellikle de bazı medikolegal sorunların çözülmesinde faydalıdır[17, 18].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ABO KAN GRUBU

2.1.1. Tarihçe

Farklı tipte kan grupları kalıtsaldır ve kırmızı kan hücrelerinde yüzey antijenlerinin bulunmasına göre belirlenir ve bu gruplar transfüzyon sırasında hayati bir rol oynar[15]. 1900 yılında Viyanalı patolog Karl Landsteiner tarafından ABO kan grubu sistemi tanımlanmıştır[19, 20]. Landsteiner, her bir personelinin kırmızı hücrelerini ve serumunu karıştırarak ABO kan grubu sistemini keşfetti. Kişinin eritrositlerinde bulunmayan antijenlere karşı serumunda antikorlar bulunduğunu ve bazı insanların serumunun diğerlerinin kırmızı hücrelerini aglütine ettiğini gösterdi. Bu deneylerden A, B ve C olarak adlandırılan üç tip tespit etti. Daha sonra C grubunun A ve B antijenlerini bulundurmadığı anlaşılmış ve olmaksızın anlamında Almanca "ohne" sözcüğünden dolayı O olarak yeniden adlandırılmıştır. 1902'de Alfred Von Decastello ve Adrian Sturli dördüncü tip olan AB'yi keşfettiler[8, 9, 21]. Kırk yıl sonra, Landsteiner ve Weiner Rhesus (D) antijenini keşfetti[22-24]. 1924 yılında Felix Bernstein üç farklı alel genle ilişkili kalıtım mekanizmalarını göstermiş ve sonrasında ABO antijenlerinin biyokimyasal özellikleri pek çok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. 1930'da Landsteiner, tıp ve fizyoloji alanında yaptığı çalışmalardan dolayı Nobel Ödülü aldı[25]. Yirminci yüzyılın başlarında Landsteiner'in ABO kan grubu sistemini keşfi ile birlikte bireyler arasında antijenik çeşitliliğin olduğu düşünölmeye başlanmıştır [26]. ABO sistem antijenlerinin bulunmasından sonra pek çok diğer kan grubu sistemi tanımlanmıştır [27]. ABO gen lokalizasyonu 9. kromozomdadır ve 1990'da Yamamoto tarafından klonlanmıştır[28, 29]. Tablo 1'de kan grubu sistemleri özetlenmiştir. ABO ve diğer kan grubu sistemlerinin tanımlanmasıyla, güvenli transfüzyon uygulamalarının temeli atılmıştır. Çoğu kan grubu antikoru, transfüze edilen antijen-pozitif eritrositlerin yıkımına yol açarak hemen veya transfüzyondan günler sonra gelişen hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına (HTR) neden olur. HTR'ler böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagölasyon (DİK) ve ölüme neden olabilirler.

Tablo 1. Kan grubu sistemleri[30]

No	İsim	Sembol	Antijen Sayısı	Gen İsimleri*	CD No	Kromozom
001	ABO	ABO	4	<i>ABO</i>		9
002	MNS	MNS	46	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	CD235	4
003	P1PK	P1	3	<i>P1</i>		22
004	Rh	RH	54	<i>RHD, RHCE</i>	CD240	1
005	Lutheran	LU	20	<i>LU veya BCAM</i>	CD239	19
006	Kell	KEL	35	<i>KEL</i>	CD238	7
007	Lewis	LE	6	<i>LE veya FUT3</i>		19
008	Duffy	FY	5	<i>FY veya DARC</i>	CD234	1
009	Kidd	JK	3	<i>JK veya SLC14A1</i>		18
010	Diego	DI	22	<i>DI veya SLC4AE1</i>	CD233	17
011	Yt	YT	2	<i>YT veya ACHE</i>		7
012	Xg	XG	2	<i>XG</i>	CD99	X/Y
013	Scianna	SC	7	<i>SC veya ERMAP</i>		1
014	Dombrock	DO	8	<i>DO veya ART4</i>	CD297	12
015	Colton	CO	4	<i>CO veya AQP1</i>		7
016	L-W	LW	3	<i>LW veya ICAM4</i>	CD242	19
017	Chido/ Rogers	CH/RG	9	<i>C4A, C4B</i>		6
018	H	H	1	<i>FUT1</i>	CD173	19
019	Kx	XK	1	<i>XK</i>		X
020	Gerbich	GE	11	<i>GE veya GYPC</i>	CD236	2
021	Cromer	CROM	18	<i>CROM</i>	CD55	1
022	Knops	KN	9	<i>KN veya CR1</i>	CD35	1
023	Indian	IN	4	<i>IN</i>	CD44	11
024	Ok	OK	3	<i>OK veya BSG</i>	CD147	19

Tablo 1. Devamı						
No	İsim	Sembol	Antijen Sayısı	Gen İsimleri*	CD No	Kromozom
025	Raph	RAPH	1	<i>RAPH</i>	CD151	11
026	John Milton Hagen	JMH	6	<i>JMH</i> veya <i>SEMA7A</i>	CD108	15
027	I	I	1	<i>I</i> veya <i>GCNT2</i>		6
028	Globoside	GLOB	1	<i>B3GALT3</i>		3
029	Gill	GIL	1	<i>GIL</i> veya <i>AQP3</i>		9
030	RHAG	RHAG	4	<i>RHAG</i>	CD241	6
031	FORS	FORS	1	<i>GBGT1</i>		9
032	JR	JR	1	<i>ABCG2</i>		4
033	LAN	LAN	1	<i>ABCB6</i>		2

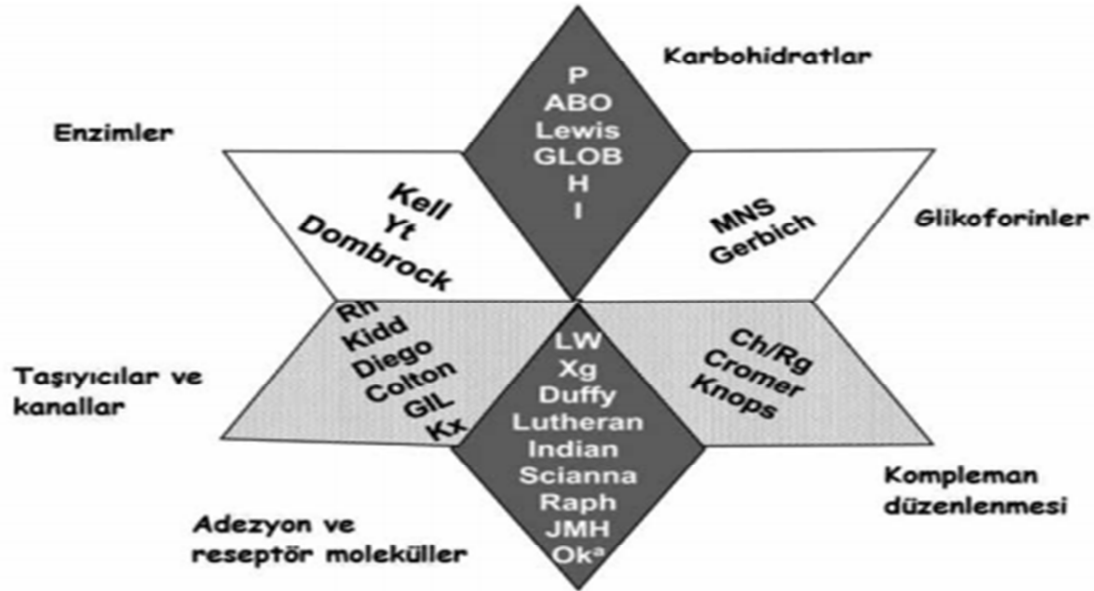
*Alternatif gen isimleri belirtilen kan grubu sistemlerinde iki International Society of Blood Transfusion'un (ISBT), ikincisi ise Human Genome Organisation'un (HGO) isimlendirmesidir.

2.1.2. ABO Antijenlerinin Sentezi

Pek çok kan grubu antijeninin biyolojik önemi ya bilinmektedir ya da yapısına bakılarak tahmin edilmektedir. Kan grubu antijenlerinin kalıtsal doğası transfüzyon güvenliğinde ve genetiği, kalıtım paternini, hastalığa yatkınlığı anlamada hayati bir rol oynar[10, 31]. Kan grubu işlevleri şöyle sıralanabilir: bazı biyolojik moleküllerin eritrosit membranından transportu, hücre adezyonu ve dış uyaranlar için reseptörler, enzimler, eritrosit yıkımını önleyen otolog kompleman regülatörleri, eritrosit membranını hücre iskeletine bağlayan çapalar, hücreyi mekanik hasar ve mikrobik saldırılardan koruyan ekstrasellüler karbonhidrat matriks kaynakları (Şekil 1)[32].

ABO kan grubu, eritrositlerde A ve B antijenlerinin, serumda ise Anti-A ve Anti-B antikörlerin bulunduğu gösterilmesiyle tanımlanır. Antijen ve aglütinin paternlerinin varlığına göre A, B, AB ve O olmak üzere dört kan grubuna ayrılır[33]. Dört fenotip, kırmızı hücreler üzerindeki iki antijenin (A ve B) varlığı veya yokluğu ile belirlenir. ABO sistemi ayrıca, eksik A ve B antijenlerine karşı yöneltilen izohemaglutininler adı verilen doğal olarak

oluşan antikorların varlığı veya yokluğu ile de karakterize edilir. Kırmızı hücrelerde A ve / veya B antijenlerinin varlığı ile serumda anti-A, anti-B veya her ikisinin varlığı arasında ters bir ilişki vardır[34]. A kan grubunda, eritrositlerde A antijeni, serumda ise Anti-B antikoruna varken, B kan grubunda, eritrositlerde B antijeni, serumda ise Anti-A antikoruna mevcuttur. AB kan grubunda eritrositlerde A ve B antijeni bulunurken serumda ise antikor bulunmaz. O kan grubunda eritrositlerde A ve B antijenleri bulunmazken serumda Anti-A ve B antikoruna bulunmaktadır (Tablo 2)[35]. Anti-A ve Anti-B antikorlar genel olarak IgM tipinde olan doğal antikorlardır. Genel olarak yenidoğanlarda bulunmazlar. Yaşamın ilk yılında, karşılaşılan A ve B'ye benzer yapıdaki çevresel antijenlere (viral, bakteriyel, bitkisel antijenler) yanıt olarak meydana getirilirler. Karbonhidrat yapıda olan ABO ve H antijenleri eritrositlerde ve pek çok farklı dokularda bulunurlar. Bu sebeple doku-kan grubu antijenleri olarak da isimlendirilirler. Fakat endodermal kökenli dokularda üretilmeleri FUT2 (eski isimlendirme ile Se) gen ekspresyonuna bağlıdır. FUT2 gen ekspresyonuna sahip bireylerin bazı vücut sıvılarında (plazma, tükürük, solunum, gastrointestinal ve ürogenital sistem salgıları) çözünür antijenler mevcuttur ve bu bireyler sekretör olarak isimlendirilirler[1, 28, 36, 37].

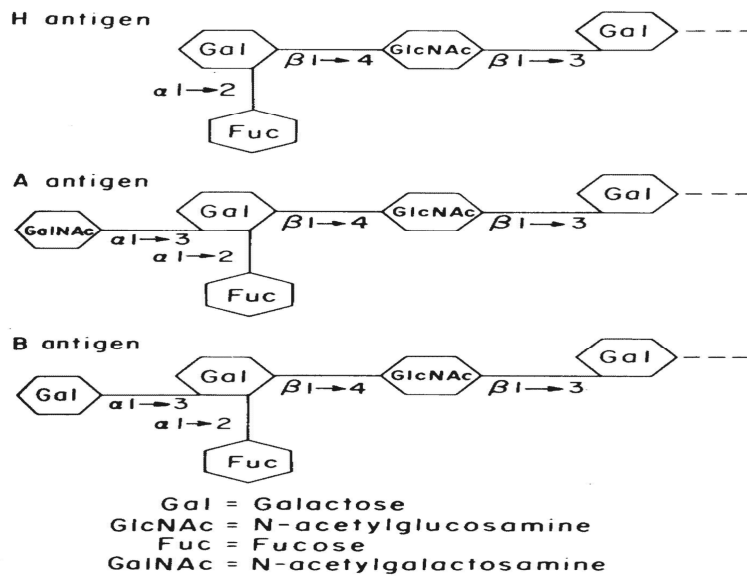


Şekil 1. Kan grubu sistemlerini taşıyan membran yapılarının moleküler özellikleri[38]

Tablo 2. ABO antijenleri, antikorları ve genotipleri[39]

ABO Grubu	Eritrositlerdeki Antijenler	Serumdaki Antikorlar	Genotipler
O	Yok	Anti-A,B	O/O
A	A	Anti-B	A/A ya da A/O
B	B	Anti-A	B/B ya da B/O
AB	A ve B	Yok	A/B

ABO antijenik özelliklerini belirleyen trisakkarit yapı oligosakkaritlerin terminal ucunda bulunur ve bu oligosakkaritler eritrosit membranında, lipidlere (glikolipidler) veya proteinlere (glikoproteinler) bağlı olarak bulunurlar. Oligosakkaritler monosakkaritlerden oluşan şeker zincirleridir. H antijeni, terminal ucunda D-Galaktoz bulunan prekürsör maddeye L-Fukoz eklenmesiyle oluşur. Bu işlem H-transferaz (Fukozil-transferaz) enzimi aracılığıyla gerçekleşir. A antijeni, H antijeni olarak adlandırılan bu çekirdek yapıya A-transferaz (N-Asetil-Galaktozaminiltransferaz) enzimi aracılığıyla A maddesi [N-Asetil-Galaktozamin (GalNac)] eklenmesi ile oluşurken; B antijeni, B-transferaz (Galaktozil-transferaz) enzimi aracılığıyla B maddesi [D-Galaktoz (Gal)] eklenmesi ile oluşur (Şekil 2)[1, 28, 36, 37]. Subterminal Gal'e eklenen GalNac, şekere A aktivitesi kazandırırken; subterminal Gal'e eklenen Gal, şekere B aktivitesi kazandırır[40].



Şekil 2. H, A ve B antijen yapıları[39]

2.1.3. ABO Antijenlerinin Özellikleri

ABO antijenleri büyük ölçüde kırmızı kan hücreleri, lenfositler, trombositler, doku hücreleri, kemik iliği ve böbrekler gibi organların yüzeyinde bulunur. Çözünebilir ABO antijenleri, BOS dışındaki tüm vücut sıvılarında ve sekresyonlarda bulunur[5, 41-44]. Çeşitli çalışmalarda eritrosit membranında 1,5- 2 milyon ABH maddesinin bulunduğu gösterilmiştir. Tablo 3’de A, B ve O (H) antijenlerinin eritrosit membranındaki miktarları gösterilmektedir. ABO antijenleri öncelikle fetal yaşamın ilk 5–6 haftasında tespit edilir. Bu antijenlerin miktarı antijenin yaşına ve türüne bağlı olarak farklıdır[45, 46]. ABO antijenlerinin gelişimi yavaştır, böylece evrim geçirmiş antijenlerin ekspresyonu 2-4 yılda erişkin seviyesine ulaşır. Yetişkin ve yenidoğanlar arasındaki fark, yenidoğan eritrositlerindeki oligosakkaritlerin lineer yapıda olması ve daha az antijenik bölge taşımaları iken yetişkinlerde ise dallanarak daha fazla sayıda antijen taşımalarıdır. Bazı A ve B alelleri, enzimatik aktivitesi bozulmuş transferazların sentezine neden olur, bu şekilde antijenlerin özelliklerinin değişmesine ve sayılarının azalmasına yol açarlar (A ve B varyantlar)[1, 28, 36, 37].

Beyaz popülasyonlarda A ve O fenotiplerinin sıklığı sırasıyla %45 ve %40'tır. Kan grupları B ve AB, %11 ve %4'lük sıklıkta bir sonraki pozisyonadadır[47]. ABO fenotiplerinin sıklığının farklı ırk ve popülasyonlarda farklı olduğunu belirtmek gerekir. ABD, Güneybatı Suudi Arabistan, Kenya, Moritanya, Tayland, Güneybatı Nijerya, Gazze ve Ürdün'deki El-Ezher Üniversitesi'nde yapılan çalışmalarda, O kan grubu en yaygın ve AB en az görülen kan grubuydu. Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada, B ve AB kan grupları sırasıyla en yüksek ve en düşük frekansa sahipti . Türkiye'de yapılan bir çalışmada, A kan grubu en yaygın ve AB en az görülen kan grubuydu[12, 48-55].

O grubu eritrositlerde 1,5 milyonun üzerinde H antijeninin bulunduğu görülmektedir. Doğal tipte (wild-type) A ve B aleli bulunan bireylerde, bu H antijenlerine Gal ve GalNac eklenerek tamamına yakını A ve B antijenlerine dönüştürülür. Enzimatik aktivitesi bozulmuş transferazların sentezine neden olan alel genleri (A2 aleli gibi) taşıyan bireylerde ise H antijenlerinin bir kısmı A antijenlerine dönüştürülebilir. Sonuç olarak, enzimatik aktivitenin yetersiz olması nedeni ile derecesine bağlı olarak eritrosit membranında, sayısal olarak azalmış A ve B antijenleriyle A ve B'ye dönüştürülememiş H antijenleri saptanır [1, 28, 36, 37].

ABO alt grupları, kırmızı hücreler üzerinde taşınan ve sekresyonlarda bulunan A ve B antijen miktarında farklılık gösteren fenotiplerdir. Genel olarak, A alt grupları B alt gruplarından

daha yaygındır[56]. A alt grupları, insan anti-A ve anti-AB ile kırmızı hücrelerin reaktivitesine bağlı olarak A1, A2, Aint, A3, Ax, Am, Aend, Ael, Ay, Afinland (fin), Ah (H-partially deficient, non-secretor), Aweak ve Abantu olarak sınıflandırılmıştır[57]. Hem anti-A hem de anti-A1 ile reaksiyona giren A grubu kırmızı hücreler A1 olarak sınıflandırılır. A1, A kan grubunun yaklaşık %80'ini oluşturur. AntiA ile reaksiyona giren ve anti-A1 ile aglütine edilmeyen A grubu kırmızı hücreler ise A2 olarak sınıflandırılır ve A kan grubunun yaklaşık %20'sini oluşturur[58, 59]. B alt grubu çok nadirdir ve A alt grubundan daha az sıklıkta görülürler : B3, Bx, Bm ve Bh (H-partially deficient, non-secretor)'dir[57].

Lewis, P, I, MNSs, Kell, Duffy, Kidd ve daha birçok diğer kan grubu sistemleri vardır. Bombay (oh) fenotipi 1952 yılında keşfedilmiştir[57]. Rh ve Kell kan grubu sistemlerine ait antijenler, immünojen özellikleri ve ekzojen alyuvar hücrelerinin (RBC) in vivo yıkımına neden olan antikorlarının potansiyelleri nedeniyle klinik öneme sahiptir[60]. Bugüne kadar keşfedilen diğer kan gruplarının uzun listesine rağmen, kan / kan ürünleri transfüzyonunun bugüne kadar güvenliği ve kan bankası envanterinin etkili yönetimi için ABO ve Rh kan grubunun bilgisi ve dağılımı esastır.

Tablo 3. Çeşitli ABO kan grubu varyasyonlarında eritrosit yüzeyindeki antijen sayıları[61]

Antijen	Fenotip	Antijenik Bölge ($\times 10^3$)
A	A ₁ yetişkin	1000
	A ₁ yenidoğan	300
	A ₂ yetişkin	260
	A ₂ yenidoğan	140
	A ₃	7-100
	A _x	1,5-10
	A _{end}	1-4,5
	A _m	0,2-2
	A _{el}	0,1-1,5
B	B yetişkin	750
	B yenidoğan	430
AB	A ₁ B yetişkin	600
	A ₁ B yenidoğan	220
	A ₂ B yetişkin	120
O (H)	O yetişkin	1500-2000

2.1.4. ABO Kan Grubu: İsimlendirme ve Sistem Antijenleri

ABO sisteminde 4 farklı antijen bulunmaktadır (Tablo 4). Tabloda iki nokta dikkat çekmektedir:

- 1- O antijeninin olmaması: O antijeni yoktur. O kan grubu, A ve B antijenlerinin olmaması durumudur.

2- A1 antijeni: A grubu olarak bilinen bireylerin eritrositlerinde iki farklı antijen bulunmaktadır; A ve A1. Kağıt üstünde biyokimyasal olarak bakıldığında her iki antijen de aynı görülmekte ve tek bir A-transferaz tarafından oluşturulmaktadır. Fakat üç boyutlu yapıları birbirlerinden farklıdır. A1 antijenini meydana getirmek için membrandaki temel H oligosakkarite A maddesini (N-asetil-galaktozamin) eklemek zorlu bir durumdur. A kan grubu olan kişilerde bulunan A-transferaz enzimi etkin ve işlevsel bir yapıya sahip olması nedeniyle bu zorlu işi başarabilir. Bu şekilde A grubu kişilerin eritrositlerinde A ve A1 antijenleri bulunur. Fakat A2 ve diğer A alt-gruba sahip kişilerde bulunan A-transferaz enzimlerinin işlevleri ve etkinlikleri farklı genetik varyasyonlar nedeniyle zayıflamıştır. Bu sebeple üretimi zor olan A1 antijeni, kapasitesi yetersiz olan A-transferaz tarafından oluşturulamadığından bu kişilerde sadece A antijeni mevcuttur. A alt-gruplarındaki tek eksiklik A1 antijeninin olmaması değildir. Eritrositlerdeki toplam A antijeni sayısı da azalmıştır (tablo 3)[1, 28, 36, 37].

Tablo 4. ABO antijenleri[61]

Sistem		ABO Antijenleri			
ISBT no	001	ABO1 (001001)	ABO2 (001002)	ABO3 (001003)	ABO4 (001004)
ISBT adı	ABO	A	B	AB	A1

ISBT: International Society of Blood Transfusion

2.1.5. ABO Varyasyonları

- **Aint:** int, “A1 ile A2 arasında” yı ifade eden “intermediate” kelimesinden gelmektedir. Siyah ırkta sıklığı yüksektir (%30). Afrikalı Amerikalıların %8.5'i Aint iken beyaz Amerikalıların yaklaşık %1'i Aint olarak bulundu[62]. Siyah Güney Afrikalılarda %13.7 Aint görülmektedir[63]. A-transferazın substrat (GalNac) afinitesi fazlayken alıcı molekül (H antijeni) afinitesi oldukça zayıflamıştır. Bu nedenle A antijen ekspresyonu sayısal olarak azalmıştır [28, 35, 36].

- **A2:** Beyaz ırkta (Avrupa) %20 görülmektedir. A-transferazın substrat (GalNac), alıcı molekül (H antijeni) afinitesi zayıflamıştır. Bu nedenle A antijen ekspresyonu sayısal olarak azalmış ve A1 antijen ekspresyonu kaybolmuştur[28, 35, 36].

- **“Zayıf” A fenotipler:** A3, Ax, Am, Aend, Ael gibi nadir fenotiplerde A-transferazın enzimatik aktivitesi ve bunun sonucu olarak da eritrositlerde A antijen ekspresyonu azalmıştır. Hatta bazı gruplarda rutin aglütinasyon yöntemleriyle saptanabilir düzeylerin altındadır [28, 35, 36]. Ax, Aend, Am, Ay ve Ael kırmızı hücreleri çoğu anti-A tarafından aglütine değildir ve rutin testlerde açıklanmıştır, çünkü grup O veya B kırmızı hücrelerine benzerler ancak serumda anti-A mevcut değildir. Ax hücreleri, O grubu (anti-A, B) serumuyla aglütine edilir. Moleküler teknikler, A alt gruplarının heterojen olduğunu ve fenotipik sınıflamanın çok az genetik bir temele sahip olduğunu göstermiştir. Zayıf A fenotiplerinin en nadir olanı A3'tür[64]. Sıklık, Danimarka'da 1/1000, Fransız donöründe 9/150000 ve Kanadalı donörlerde 2/180000 olarak tahmin edilmiştir[63, 65, 66]. A3 fenotipinin temel serolojik özelliği, kırmızı hücreleri anti-A ve çoğu anti-A, B ile inkübe edilir. Bazen A3 serumu anti-A1 içerir. Aend hücreleri de, zayıf A3 hücreleri gibi davranırlar. Fransız donörlerinde 2/150000 Aend gösterilmiştir[64]. Aend'den sadece küçük detaylarda ayrılan bir A çeşidi Finlilerde bulunmuş ve Afinn olarak adlandırılmıştır. Finli donörlerde Afinn sıklığı 1/6000 idi[67]. Abantu, siyah Güney Afrikalıların yaklaşık %4'ünde ve Abantu geninin kaynaklandığı etnik grup olan Bushmen ve Hottentots'un %8'inde bulunan bir başka çeşididir. Anti-A, Abantu hücrelerini Aend hücrelerine göre daha güçlü aglütine eder[63, 68]. Ax kırmızı hücreler çoğu anti-A ile aglütine değildir, ancak anti-A, B'nin (grup O) çoğunluğu ile aglütine edilir. Serum genellikle anti-A1 içerir. İki ayrı çalışmada, Fransa'da Ax sıklığının 1/77000 ve 1/40000 olduğu tahmin edilmiştir[65, 69]. Am kırmızı hücreler aglütine değildir, veya anti-A ve -A, B ile çok zayıf şekilde aglütine edilir. Am serumu genellikle anti-A1 içermez. Am Fransız donörlerinde 1/150000 ve Tayvan Çinli donörlerinde 1/400000 bulundu[65, 70]. Ay, Am'ye benzer. Ay daha az oranda anti-A ile aglütine edilir. Ael hücreleri anti-A veya -A, B ile aglütine değildir. Serumda genellikle anti-A1 bulunur. 150000 Fransız kan donörünün test edilmesinde Ael örneği bulunamadı, ancak Tayvan'dan 400000 Çinli arasında beş kişi bulundu[70].

- **“Zayıf” B fenotipler:** B3, Bx, Bel, Bm gibi nadir fenotiplerde B-transferazın enzimatik aktivitesi ve bunun sonucu olarak da eritrositlerde B antijen ekspresyonu azalmıştır. Hatta bazı gruplarda rutin aglütinasyon yöntemleriyle tespit edilebilir düzeylerin altındadır[28, 35, 36]. B'nin görülme sıklığının A'nın yaklaşık yarısı olduğu Japonya'da, Yamaguchi ve ark.

700000'den fazla vericiden gelen kırmızı hücreleri analiz etti ve Bx ve Bm frekanslarının Ax ve Am'den daha yüksek olduğunu buldu[71]. B3, anti-B ve -A,B ile aglutine olmaktadır, serumda anti-B bulunmamaktadır. Fransız donörlerde 3/350000 bildirildi[72]. Bx, anti-B ve -A,B ile zayıf bir şekilde aglutine edilebilir. Serumda anti-B bulunur. Bm hücreleri, anti-B veya anti-A, B ile aglutine değildir; B antijeni yalnızca adsorpsiyon ve anti-B'nin elüsyonu gibi hassas tekniklerle tespit edilir. Serumda anti-B bulunmaz. Bel kırmızı hücreleri, anti-B veya anti-A, B ile aglutine değildir. Bazen serumda anti-B bulunabilir.

- **Oh (Bombay fenotip):** Hindistan Bombay'da tarif edilmesi nedeni ile bu ismi almıştır. Otozomal resesiftir. Ender görülür. $\alpha 1 \rightarrow 2$ fukozil-transferazı (H- transferaz) kodlayan FUT1 genindeki bazı mutasyonların enzimatik aktiviteyi bozması nedeniyle prekürsör, H antijenine dönüştürülemez. Bireyde A ya da B genleri olmasına rağmen, A (GalNac) veya B (Gal) maddelerinin aktarılacağı H antijeni olmadığından A ya da B antijenleri üretilmez. Fenotipik olarak kan gruplama neticesi O olarak bulunur. Fakat Oh eritrositler anti-H ile aglutine edilmez ve kişinin plazmasında anti-H antikor bulunur [28, 35, 36]. Bombay fenotipinin neden olduğu alloanti-H hastalarına H negatif (Oh) RBC'ler ile transfüzyon yapılması gerekir[73].

- **Cis AB:** Bazen O ve AB ebeveynlerden AB grubu çocuk olduğu saptanmış ve iki tip genetik varyasyon gösterilmiştir. Tip 1; A veya B alelinin mutasyonuna bağlı bi-fonksiyonel transferaz (A+B-transferaz). Tip 2; ABO gen loküsündeki eşit olmayan çapraz değişim (unequal crossing-over) nedeniyle aynı kromozom üzerinde A ve B gen alellerinin ekspresyonu[28, 35, 36]. On dört cisAB örneği 1 milyondan fazla Japon kan donöründen bulundu[74].

Edinsel değişiklikler

- **Çift Popülasyon:** Çeşitli kan grubundan transfüzyonlar veya kemik iliği transplantasyonlarını takiben görülebilir. Çeşitli hematolojik maligniteler (örneğin; lösemiler) antijen ekspresyonunun azalmasına veya kaybolmasına neden olabilir[28, 35, 36].

- **Kazanılmış B fenotipi:** Mikrobiyal bir enzim olan deasetilaz nedeni ile A antijeninin değişmesi sonucu meydana gelir. Enzim, A antijenin immünodominant şekeri N-asetil-galaktozamini (GalNac) etkiler ve yapısının B antijenine yani galaktoza (Gal) benzer bir yapıya (galaktozamin) dönüşmesine yol açar. Serolojik olarak, edinilen B fenotipi, anti-A ile

güçlü aglütinasyon gösterirken monoklonal anti-B ile zayıf aglütinasyon gösterir (2+ veya daha az) ve serumda güçlü bir anti-B içerir. Bu tarz bir sorun ile karşılaşıldığında hastanın tanısı öğrenilmelidir. Çünkü kazanılmış B antijeninin gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlar, kolon ve rektum karsinomaları ve intestinal obstrüksiyonla ilişkili olduğu bilinmektedir[28, 35, 36]. Hastanın gerçek kırmızı hücre tipini çözmek ve elde edilen B'nin varlığını doğrulamak için, kırmızı hücrelerin farklı bir monoklonal anti-B veya asitlenmiş (pH 6.0) insan anti-B kullanılarak yeniden test edilmesi gerekir. Asitleştirilmiş insan anti-B, edinilmiş B antijeniyle reaksiyona girmez[75].

2.1.6. ABO Antikorları

Karbonhidrat yapıdaki antijenler, molekül olarak proteinlere göre çok büyük olmaları ve tekrarlayan antijenik epitoplara bulundurmaları sebebiyle, T hücre desteğine ihtiyaç duymaksızın B hücreleri uyarabilirler ve T hücre bağımsız antikor üretimi sonucunda IgM yapısında antikorlar meydana getirilir[76]. Bireylerin karbonhidrat yapıdaki kan grubu antijenlerine karşı, gebelik veya transfüzyon gibi bir allo-antijenik karşılaşmaya gerek olmadan hayatlarının ilk zamanında kendiliğinden geliştirdikleri antikorlara da doğal antikorlar denir. ABO antikorları her zaman potansiyel bir tehlike olarak görülmelidir (Tablo 5)[1, 77]. Tüm kişilerde ABO antikorlarının varlığından dolayı (insan kırmızı kan hücreleriyle herhangi bir karşılaşma olmadan bile), ABO kan grubu için alıcıların ve donörlerin doğru gruplandırılması kan transfüzyonu için güvenliğin temelidir[28]. ABO antikorları olan Anti-A, Anti-B ve Anti-AB (izohemaglütininler) doğal antikorlardır. Doğal olarak oluşan bu antikorlar, A ve B antijenlerine kimyasal olarak benzeyen bakteriler gibi çevresel uyarıcılara yanıt olarak sentezlenir[78]. Bu antikorların antijenik temelini ABO antijenlerine benzerlik gösteren çevresel karbonhidratlar veya benzeri yapıları liposakkarit mantolarında taşıyan enterobacteriaceae'lar gibi çevresel bakteriler olduğu düşünülmektedir. Bu antikorların sentezine 3-6 ay civarında başlanmaktadır, bir yaş civarında yeterli düzeye ulaşmaktadır[37]. Doğal ve immün antikorlar bireyin kendi eritrositlerinde mevcut olmayan antijenlere karşı geliştikleri için allo-antikorlardır. Bu antikorlar yanlış transfüzyonlar sonucu ölüme kadar gidebilen erken/geç, intravasküler/ekstravasküler HTR'lere neden olabilirler[1, 27]. Ek olarak bu antikorların plasentayı geçebilme durumuna göre YDHH'ye yol açma olasılıkları da mevcuttur. IgM antikorlar plazmayı geçemezken, IgG yapısında olan immün antikorlar ile IgG yapısındaki bazı Anti-AB antikorları plasentayı geçerek YDHH'ye neden olabilmektedir. Kan grubu antikorları YDHH ve HTR'ye neden olabilmeleri nedeniyle klinik ve laboratuvar öneme sahiptirler. Bireyin kendi eritrosit antijenlerine karşı oluşturduğu ve genellikle IgG

yapısında olan oto-antikörler da, otoimmün hemolitik anemilere (OIHA) yol açmaları açısından klinik ve immünohematolojik testlerde yarattıkları karmaşa sebebiyle de laboratuvar öneme sahiptir [1, 27]. Anti-A1, A2 bireylerinin %1 ila %8'inin ve A2B bireylerinin %22 ila %35'inin serumunda alloantikör olarak bulunur[79]. Anti-A1 bazen diğer zayıf A alt gruplarının serumlarında bulunabilir. Grup O serum, anti-A ve anti-A1 karışımı içerir. Anti-A1, rutin testler sırasında ABO tutarsızlıklarına neden olabilir ve A1 ve A1B kırmızı hücreleri ile uyumsuz çapraz eşleşmelere yol açabilir. Anti-A1 genellikle IgM izotipindedir, oda sıcaklığında veya altında en iyi şekilde reaksiyona girer ve genellikle klinik olarak önemsiz olarak kabul edilir. Anti-A1, 37 ° C'de reaktivite gözlenirse klinik olarak anlamlı kabul edilir. 37 ° C'de anti-A1 reaktif olan A2 hastalara, sadece O veya A2 kırmızı hücrelerle transfüzyon yapılmalıdır; A2B hastaları O, A2, A2B veya B kırmızı hücrelerini alabilir[80]. Pek çok eritrosit antijeni ve bunlara karşı oluşan antikörler ciddi transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir ve planlanan transfüzyonların önünde önemli engeller oluşturabilirler. Bu sebeple ABO ve RhD antijenlerini değerlendirdiğimiz rutin kan gruplama ile birlikte transfüzyon güvenliğini sağlayacak ek testlere ihtiyaç bulunmaktadır. Hedef transfüze edilen eritrositlerin kabul edilen en uzun sürede fonksiyonunu ve canlılığını sürdürmesi, transfüzyon sonrasında eritrositlerde herhangi bir yıkıma yol açmamasıdır. Gebelik gibi durumlarda ise YDHH riskini önlemektir. Bu nedenle, risk oluşturabilecek antikörleri tesbit etmek ve tiplendirmek için Cross-Match (Çapraz Karşılaştırma), Antikör Tarama/Tanımlama (İndirekt Antiglobülin Test, İAT), Direkt Antiglobülin Test (DAT) ve Minör Kan Grubu Antijenlerinin Araştırılması gibi testlerden faydalanılmaktadır[1].

Tablo 5. Klinik önemleri yönünden bazı kan grubu antikorları[81]

Klinik olarak önemli	37 °C'de aktivite gösteriyorsa önemli	Bazen önemli	Klinik olarak benign
ABO	Le ^a	Yt ^a	Knops
Rh	M, N	G ^e	Chido/Rodgers
Kell	p ¹	Gy ^a	Xga
Duffy	Lutheran	Hy	Bg
Kidd	A ¹	Sd ^a	Cs ^a
Ss			Yk ^a , McC ^a
Vel			JMH

2.2. Rh KAN GRUBU

En önemli ikinci kan grubu sistemi Rhesus (Rh)'tur. Bu kan grubu sisteminde, Rhesus antijeni (İlk kez Rhesus maymunlarında keşfedilmiş bir antijen olduğu için adlandırılmıştır) kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde bulunur[13, 16]. Rh kan grubu, iki homolog gen tarafından kodlanan iki ayrı protein (RHD ve RHCE) üzerinde yer alan 50'den fazla antijenden meydana gelen karmaşık bir kan grubu sistemidir[82]. Anti-D, C, c, E ve e kullanılarak 18 fenotip ayırt edilebilir[83]. Güçlü immünojenik özelliği sebebiyle, ABO antijenleri ile birlikte kan gruplamada rutin olarak bakılan "D" antijeni, çeşitli zayıf ve/veya eksik eksprese edilen antijenik varyasyonları sebebiyle transfüzyon uygulamalarında büyük önem taşımaktadır[1].

2.2.1. Tarihçe

Rh kan grubu, 1939 yılında New York'ta yeni doğum yapmış bir kadında, eşinden alınan kanın transfüzyonu sonrasında hemolitik reaksiyona neden olan antikorun saptanması ile bulunmuştur. Fakat Levine ve Stetson, sadece eşinden alınan kanı değil ABO uygun kanların %80'ini de aglutine ettiğini göstermelerine rağmen, bu antikora bir isim koymadılar. 1940 yılında Wiener ve Landsteiner, Rhesus maymununun eritrositlerini tavşana enjekte ederek antikorlar elde ettiler. Yalnızca Rhesus maymun eritrositlerini değil aynı zamanda New

Yorklu beyazların %85'inin eritrositlerini de aglutine eden bu antikorlar Stetson ve Levine'nin antikorlarına benziyordu. Bu nedenle hedef antijen Rhesus olarak isimlendirildi. 1962 yılında insan antikorları ve tavşan anti-Rhesus antikorlarının, yakın serolojik ilişkileri olmasına rağmen genetik olarak bağımsız iki ayrı molekülle reaksiyon gösterdikleri bulundu. İnsan antikorları anti-D, kan grubu sistemi Rh olarak isimlendirilirken, eritrosit membranında RhD proteini ile yakın ilişkili olarak eksprese edilen polimorfik ICAM4 molekülüne karşı oluşan anti-Rhesus antikorlar anti-LW (Landsteiner-Wiener) olarak yeniden isimlendirilmiştir. 1986 yılında Tippet tarafından öne sürülen iki ayrı lokus teorisi (biri D/-, diğeri C/c ve E/e), daha sonra yapılan moleküler genetik çalışmaları ile desteklendi[1, 37, 84]. Doğru olarak, Tippet tarafından önerildiği gibi aslında iki gen vardır: RHD ve RHCE[85].

2.2.2. Rh Antijenleri

Rh kan grubunda 50'den fazla antijen bulunmaktadır. Rh proteinlerini kodlayan homolog genlerde meydana gelen çeşitli varyasyonlar (insersiyon, SNP, delesyon, gen rekombinasyonu gibi) antijenik çeşitliliğin temel sebebidir. Orijinal Rh antijeni D olarak isimlendirildi ve ilgili olanlar C ve E; antitetik olarak ilişkili antijenler ise c ve e olarak isimlendirildi[86]. C ve E, daha yüksek oranda alloimmünizasyon risklerini oluşturur, bu nedenle riskli kan alıcılarında genişletilmiş RBC tiplendirmesine ve eşleştirmeye ihtiyaç vardır[60]. A ve B antijeninden sonraki en önemli eritrosit yüzey antijeni olan "D", Rh kan grubunun en önemli antijendir. Kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde RhD antijeni bulunan bireyler Rh pozitifdir ve kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde bu antijeni bulunmayanlar Rh negatiftir[14]. Anti-D, ölümcül hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına, fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olabilir. Çeşitli çalışmalarda, D+ (Rh+) kan alan D- (Rh-) bireylerin %30 ile %85 arasında anti-D sentezledikleri gözlenmiştir. D güçlü bir immünojendir. Bunun sebebi, 30 epitop (antijenik bölge) içeren RhD proteininin Rh (-) kişilerde bulunmaması ve Rh (+) kan alan Rh (-) kişilerin 30 epitoptan bir ya da birkaçına karşı antikor yanıt oluşturma potansiyellerinin yüksek olmasıdır[1, 37, 84].

Rh (+) ve Rh (-) sıklığı farklı toplumlarda farklı oranlardadır. Rh (+) Kuzey Amerikalı beyazlarda ve Avrupalılarda %82-88, Afrikalı siyahlarda %95, Asyalı topluluklarda ise %100 oranında izlenmektedir. Türkiye'de ise bu oran %87.3'tür.

2.2.3. D Polimorfizmleri

D (-), RhD proteinin olmadığını ifade eder. Yani D için karşıt antijen bulunmamaktadır ("d" sembolü D yokluğunu ifade eder). Rh (-), beyaz ırkta RhD geninin silinmesine (delesyon)

sebeup olan bir mutasyon sonucunda meydana gelir. Afrika kökenlilerde ise, bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan erken stop kodon sebebiyle meydana gelen inaktif RhD (RHD ψ) geni, Rh (-) fenotipe yol açar. RhD genindeki çeşitli varyasyonlar “varyant D” fenotiplere neden olur. D varyantları ikiye ayrılır:

- 1- Parsiyel D: D antijeninin bir kısmı yoktur. D epitoplarının sadece bir kısmı (normal veya zayıf olarak) eksprese edilir. Bazı D epitopları olmadığı için, kısmi D bireyler normal D antijeni ile karşılaştıklarında anti-D antikor meydana getirebilirler. Kısmi D fenotipler genel olarak, RhD proteininin ekstrasellüler halkalarındaki aminoasit farklılığından kaynaklanır. Fakat yukarıdaki genel kurallar her zaman geçerli değildir. rnek olarak, kimi zayıf D fenotiplerin (tip 4,2 ve 15) anti-D üretebildikleri gösterilmiştir[1, 37, 84].
- 2- Zayıf D (eski isimlendirme ile Du): D antijeni bütünüyle, ancak zayıf olarak eksprese edilir. D epitoplarının hepsi bulunduğu için, zayıf D kişiler normal D antijeni ile karşılaşsalar da antikor cevabı oluşturmazlar. Zayıf D genel olarak, RhD proteininin sitoplazmik veya trans-membran bölgedeki aminoasit farklılıklarından kaynaklanır.

2.2.4. Anti-D'nin Klinik nemi

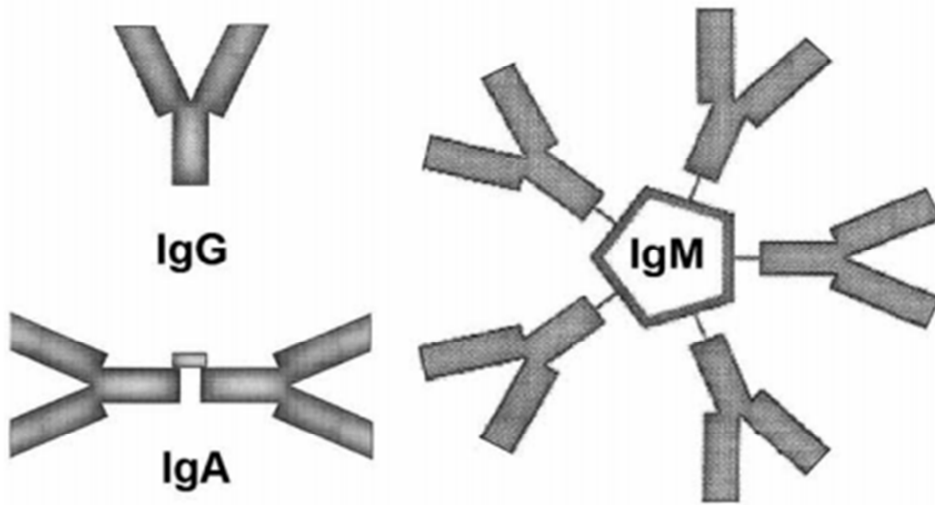
Kan grubu antikorları, kan grubu antijenlerine zgn olarak plazmada bulunan immnglobulinlerdir. Bu antikorlar sıklıkla IgM (pentamer) ve IgG (monomer), nadir olarak da IgA (dimer) yapısındadır (şekil 3) ve bu farklılıklar fonksiyonel farklılıklara da neden olur. Immnglobulinler, B lenfositlerden gelişen plazma hücreleri tarafından sentezlenirler. Protein özellikteki kan grubu antijenlerine spesifik antikorların üretilmesi için B lenfositler T lenfosit desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu T hücre bağımlı antikor üretimi sonucunda çeşitli mediyatörlerin ve moleküllerin etkisiyle protein antijenlere karşı IgG antikorlar üretilir[76]. Transfüzyon, gebelik ve doğum gibi sebeplerle bireyin dolaşımına karşı yabancı eritrositlerin neden olduğu immünizasyon sonucunda oluşan antikorlar T hücre bağımlı mekanizma ile gelişir ve bunlar immün antikorlar olarak isimlendirilir. Rh'ye ve benzer protein yapıda olan antijenlere karşı oluşan antikorlar bu grupta yer alır.

Transfzyonda anti-D, anti-A ve -B'den sonra gelen klinik olarak en önemli eritrosit antikorudur. Ciddi hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olabileceğinden, hiçbir zaman D (+) kan D (-) alıcıya verilmemelidir. D varyantların, hatalı bir şekilde D (+) (alıcıda) veya D (-) (bağışıda) saptanmaları hemolitik transfüzyon reaksiyonuna (HTR) veya anti-D

alloimmünizasyonuna neden olabilir. Bu nedenle, kan bankaları donör kanının zayıf D'yi saptamak için tasarlanmış bir yöntem kullanılarak test edilmesini ve testin pozitif olması durumunda “Rh pozitif” olarak etiketlenmesini sağlar.

Rh negatif anne, Rh pozitif fetusu taşıdığında sıklıkla ortaya çıkan eritroblastozis fetalisi önlemek için Rh kan grubu sistemini anlamak çok önemlidir[14, 87]. Anti-D, Rh (-) annelerde YDHH'ye neden olabilir. Buna engel olmak için antenatal olarak ve doğumdan hemen sonra anneye anti-D immünglobülin uygulanmaktadır. İngiltere’de anti-D profilaksisinin başlandığı 1970 yılında, anti-D’ye bağlı YDHH sebebiyle bebek ölümleri 1.2/1000 iken, 1989 yılında 0.002/1000’e düşmüştür. D varyant annelerde de YDHH oluşma ihtimali göz önünde bulundurularak, gerekli olduğunda anti-D profilaksisi yapılmalıdır. D (+) eritrositler, D (-) doğurganlık çağındaki kadınlara ve kız çocuklarına verilmemeli ve eğer verilmek zorunda kalınmışsa anti-D profilaksisi yapılmalıdır[1, 37, 84].

Klinik olarak anti-D'den sonra en önemli Rh antikorları olan anti-c, ciddi HTR'ye neden olabilir. Anti-C, -E ve -e genellikle HTR'ye neden olmaz ve neden olurlarsa da genellikle hafiftir.



Şekil 3. Kan grubu antikorları[88]

2.2.5. C, c, E ve e Antijenleri

C/c ve E/e polimorfizmleri, RhCE'deki aminoasit farklılıkları ile ilişkilidir. C, c, E ve e antijenlerine karşı oluşan Rh antikorları, YDHH ve HTR riski açısından klinik öneme sahiptirler. Bu sebeple, herhangi bir Rh antijenine karşı antikorları olan hastaya antijen negatif

kan transfüzyonu yapılmalıdır. C, c, E ve e çeşitli toplumlarda çeşitli sıklıklarda görülür. Tablo 6’da çeşitli toplumlardaki antijen sıklıkları gösterilmiştir[1].

Tablo 6. C, c, E ve e antijenlerinin farklı toplumlarda görülme sıklıkları[89]

Antijen	Toplum (%)			
	Türk	İngiliz	Nijeryalı	Çinli
C	71	68	17	94
c	73	81	99	43
E	28	29	23	36
e	95	98	99	96

2.3. DİĞER KAN GRUPLARI

En iyi bilinen ve en önemli kan grubu sistemleri olan ABO ve Rh’den başka, farklı biyolojik ve klinik öneme sahip olan 33 kan grubu sistemi daha mevcuttur. Buna ek olarak, çoğu yüksek veya düşük sıklıkta görülen ve herhangi bir sisteme yerleştirilemeyen başka diğer antijenler de mevcuttur.

2.3.1. Kell Kan Grubu

Kell antijenleri tek membran geçişli olan bir eritrosit membran glikoproteininin üzerinde bulunurlar. Kell proteini, farklı özellikte peptid hormonları işleyen bir çinko-endopeptidaz ailesi ile yapısal benzerlik gösterir. Her nasılsa Kell glikoproteininin eritrositlerdeki işlevi tam olarak bilinmese de enzimatik aktivite gösterdiği bilinmektedir ve biyolojik olarak inaktif bir peptid olan büyük endotelin-3’ü keserek biyolojik olarak aktif olan vazokonstriktör endotelin-3’e çevirir[1, 37].

2.3.2. Kell Antijenleri

Sıklıkla yanlış bir şekilde Kell olarak isimlendirilen, ancak doğrusu K veya KEL1 olan antijen, Kell sisteminin ilk antijenidir ve 1946 yılında antiglobülin testinin keşfinden sonra tanımlanan ilk kan grubu antijenidir. K (KEL1) antijeni, Afrika kökenlilerde %1.5 sıklıkta, Kuzey Avrupalılarda %9, Doğu Asya’da ise nadir görülür. K’nın karşıt antijeni k (KEL2)

bütün toplumlarda yüksek sıklıkta görülür. Kpa (KEL3), beyazlarda %2 sıklıkta görülür, Afrikalılarda veya Japonlarda ise bulunmaz. Karşıt antijeni Kpb (KEL4) ise bütün toplumlarda yüksek sıklıkta görülür. Jsa (KEL6) neredeyse tümüyle Afrika kökenlilerde görülür. Jsa sıklığı Afrika kökenli Amerikalılarda %16'dır. Js b (KEL7) ise bütün toplumlarda yüksek sıklıkta görülür[1, 37].

2.3.3. Kell Antikorları

Kell sistem antikorları, HTR ve YDHH'ye neden olma potansiyelleri yüksek olduğundan klinik öneme sahip antikorlar olarak değerlendirilmelidirler. Kell antikorları eritropoezisin inhibe edilmesine neden olurlar, ayrıca granülosit-monosit ve megakaryosit progenitörlerinin in vitro proliferasyonunu da inhibe ederler. Kell antikorları taşıyan hastalara antijen-negatif kan transfüzyonu yapılmalıdır. Kell sistem antikorları genel olarak IgG (ağırlıklı olarak IgG1) yapıdadır. Anti-K, ABO ve Rh dışındaki en sık immün eritrosit antikorudur. Bütün Rh-dışı eritrosit immün antikorlarının üçte biri anti-K'dır. Anti-K, muhtemelen eritroid hücreler hemoglobin üretmeden önce fetal karaciğerdeki makrofajlar tarafından gelişmenin erken bir aşamasında K + eritroid progenitörlerinin fagositozunu kolaylaştırır[90]. Kimi ülkelerde K (-) kızlar veya doğurganlık çağındaki kadınlara K (-) kan transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Kimi anti-K antikorlar K (+) eritrositleri direkt aglutine edebilir, fakat yine de yöntem olarak antiglobülin testi kullanılmalıdır[1, 37].

Birleşik Devletler gibi birçok iyi gelişmiş ülkede, RBC antijenlerinin yaygınlığı ve etnik çeşitliliği iyi bilinmektedir. Böyle ülkelerde, yüksek riskli hastalar (sık transfüzyon gerektirenler gibi), genellikle alloimmünizasyon riskini azaltmak için Rh ve Kell sistem antijenleri açısından önceden eşleştirilir. Ne yazık ki, bu uygulama geliştirmekte olan ülkelere imkansızdır. Sınırlı kaynakları olan bu bölgelerde, antikor taraması ve RBC fenotiplemesi rutin olarak mevcut değildir[60].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için yerel etik kurul onayı alınarak 2008 ile 2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 18 yaşından büyük ve kan grubu bakılan kişilerde, ABO ve Kell kan grupları ile Rh subgrup sonuçları retrospektif olarak tarandı. Kan merkezi kayıt sisteminden verilerin alınması ile ilgili olarak kan merkezi sorumlu hekiminden izin belgesi alındı.

Hastaların verilerine DEÜTF kan merkezi kayıt sisteminden ulaşıldı, ek tetkik yapılmadı. Ek inceleme yapılmaması nedeniyle olgulardan onam formu alınmadı.

Çalışmaya 18 yaş üzerinde 157038 hasta ve 232364 donör dahil edildi.

ABO ve Kell kan grupları ile Rh subgruplarına sahip olan hasta ve donörlerin yaş, cinsiyet ve doğum yerleri tarandı. Tüm laboratuvar verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Versiyon 22.0 programına kaydedildi.

Merkezimizde kan grubu tayini için jel aglütinasyon yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde 500 µlt (mikro litre) D-I 50 µlt koagülanlı tam kan veya 25 µlt eritrosit, D-I ile karıştırılır. ABO kan grubu kartına 10 µlt pipetlenir. 10 dakika oda ısısında bekletilir. 10 dakika santrifüj edilir. Aglütinasyon oluşmasına göre sonuç verilir. Kontrol kuyucuğunun (ctl) negatif olmasına dikkat edilir. Bu kartın çalışıp çalışmadığını kontrol etmemizi sağlar. Çalışılan her kartın üzerine numune üzerindeki isim mutlaka yazılır. Kan grubu sonucu reverse açısından değerlendirilir. Numune reverse grup bakmak için santrifüj edilir. Bir taraftan da reverse hücreleri karta pipetlenir. Hücreler 50 µlt, numune plazmasından 50 µlt olacak şekilde pipetlenir. 10 dakika oda ısısında bekletilir. 10 dakika santrifüj edilir. Reverse sonucu ile kan grubu sonucu değerlendirilir. Sonuç uyumlu ise kayıt işlemine geçilir. Sonuçlar farklı ise çalışma tekrarlanır. Antikor taramasında pozitiflik var ise antikor tarama-tanımlama önerilir.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın veri analizinde ‘‘ Statistical Package for Social Sciences ‘‘ (SPSS) Versiyon 22.0 kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayımla belirlenen değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.



5. BULGULAR

Çalışmaya 2008 ile 2017 yılları arasında DEUH'ye başvuran ve kan merkezi tarafından kan grupları çalışılan 18 yaş üzerinde 157038 hasta ve 232364 donör alındı.

2008 ile 2017 yılları arasında 331977 kişinin kan bağışında bulunmak için başvurduğu görüldü. Ancak 99613 kişi (%30'u) çeşitli sebeplerle (kişinin kan bağışından vazgeçmesi, kan alınamaması, enfeksiyon, ilaç kullanımı, alkol kullanımı, hemogloblin düşüklüğü vb.) donör olamamıştı. Kan bağışı amacı ile başvuranların sadece %12.6'sı (42071) kadındı. Donörlüğü iptal edilenlerden 23845 kişinin (%23'ü) de kadın olduğu saptandı. Verilere göre kan bağışı amacı ile başvuran kadınların %56.6'sının donörlüğü iptal edilmişti. Kan bağışı amacı ile başvuranların %8.1'i (27052) 18-24 yaş grubundaydı. İptal edilenlerden 19110 kişinin (%19.1'i) 18-24 yaş grubunda olduğu saptandı. Kan bağışı amacı ile başvuran 18-24 yaş grubunun %70.6'sı iptal edilmişti.

Hasta ve donörlerin cinsiyet dağılımı tablo 7'de verildi. Cinsiyete göre dağılım açısından bakıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunda kadın, donör grubunda erkek daha fazlaydı.

Tablo 7. Hasta ve donörlerin cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kadın	P değeri
Hasta % (n)	%44.7 (70257)	%55.3 (86781)	<0.05
Donör % (n)	%92.2 (214138)	%7.8 (18226)	<0.05

Hasta ve donörlerin yaş gruplarına göre dağılımları da tablo 8'de verildi. Donör olma kriterleri gereği 65 yaş üstü donör yoktu. Hasta ve donörlerin yaş grubuna göre dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Donör grubunun büyük çoğunluğunu 25-44 yaş grubu oluşturmaktaydı.

Tablo 8. Hasta ve donörlerin yaş grubuna göre dağılımı

	18-24 Yaş Grubu	25-44 Yaş Grubu	45-65 Yaş Grubu	65 Yaş Üstü	P değeri
Hasta % (n)	%18.2 (28585)	%25.7 (40404)	%26 (40892)	%30 (47157)	<0.05
Donör % (n)	%3.4 (7942)	%63.1 (146613)	%33.5 (77809)	-	<0.05

Hastaların doğum yerlerine bakıldığında %15.2'si (23869) İzmir, %3.6'sı (5653) Manisa, %3.5'i (5496) Balıkesir, %3.3'ü (5182) Muğla, %3.2'si (5025) İstanbul, %2.6'sı (4082) Konya, %2.6'sı (4087) yurtdışı, %2.5'i (3925) Diyarbakır, %2.3'ü (3611) Denizli, %2.1'i (3297) Afyon, %2.1'i (3297) Ankara, %2.1'i (3297) Sivas, %2'si (3140) Erzurum idi (diğer illerde sıklık %2'nin altındaydı) (Tablo 9).

Donörlerin büyük çoğunluğunu doğum yeri İzmir olanlar oluşturuyordu [%11'i (25560)]. Diğerleri ise %3.3'ü (7668) Manisa, %3.2'si (7435) Balıkesir, %2.7'si (6273) Erzurum, %2.7'si (6273) Konya, %2.6'sı (6041) İstanbul, %2.5'i (5695) Muğla, %2.4'ü (5576) Afyon, %2.3'ü (5344) Diyarbakır, %2.2'si (5112) Ankara, %2.1'i (4879) Sivas, %2.1'i yurtdışı (4879), %2'si (4647) Denizli idi (diğer illerde sıklık %2'nin altındaydı) (Tablo 9). Hasta ve donörlerin doğum yerlerinin illere göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Tablo 9. Hasta ve donörlerin doğum yerlerinin illere göre dağılımı

	İzmir	Manisa	Balıkesir	Diğer	P değeri
Hasta % (n)	%15.2 (23869)	%3.6 (5653)	%3.5 (5496)	%77.7 (122020)	<0.05
Donör % (n)	%11 (25560)	%3.3 (7668)	%3.2 (7435)	%82.5 (191701)	<0.05

Diğer: Türkiye'deki diğer iller ve yurtdışı

Bölgelerine göre veriler düzenlendiğinde her iki grupta da en sık Ege Bölgesi yer alıyordu (tablo10). Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık vardı ($p<0.05$).

Tablo 10. Hasta ve donörlerin doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı

	Hasta	Donör	P değeri
Ege Bölgesi % (n)	%33.4 (52450)	%27.2 (63203)	<0.05
Marmara Bölgesi % (n)	%12.9 (20258)	%11.7 (27187)	<0.05
İç Anadolu Bölgesi % (n)	%12.8 (20100)	%14 (32530)	<0.05
Doğu Anadolu Bölgesi % (n)	%12 (18845)	%14.6 (33926)	<0.05
Karadeniz Bölgesi % (n)	%11.4 (17903)	%13.6 (31602)	<0.05
Güneydoğu Anadolu Bölgesi % (n)	%8 (12564)	%9.2 (21378)	<0.05
Akdeniz Bölgesi % (n)	%6.9 (10836)	%7.6 (17659)	<0.05
Yurtdışı % (n)	%2.6 (4082)	%2.1 (4879)	<0.05

Her iki grupta da Rh pozitifliği daha yüksek oranda saptandı (tablo 11). Rh pozitif ve Rh negatif hasta ve donörlerde kan grubu sıklıkları A>O>B>AB idi.

Tablo 11. Hasta ve donörlerin Rh kan grubuna göre dağılımları

		Rh (+)	Rh (-)	P değeri
Hasta	% (n)	%88.7 (139292)	%11.3 (17746)	<0.05
Donör	% (n)	%87.9 (204247)	%12.1 (28117)	<0.05

Hasta ve donörlerin ABO ve Rh gruplarına göre dağılımları tablo 12 ve 13'te verildi. Her iki grupta da en sık A ve Rh (+) kan grubu izlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Tablo 12. Hasta ve donörlerin ABO kan grubuna göre dağılımları

		A	B	O	AB	P değeri
Hasta	% (n)	%43 (67564)	%16.7 (26220)	%32.4 (50860)	%7.9 (12394)	<0.05
Donör	% (n)	%42.8 (99567)	%16 (37005)	%33.5 (77920)	%7.6 (17872)	<0.05

Tablo 13. Hasta ve donörlerin ABO ve Rh kan grubuna göre dağılımları

		Hasta	Donör	P değeri
A	Rh (+)	%38 (59734)	%37.8 (87925)	<0.05
	Rh (-)	%5 (7830)	%5 (11642)	<0.05
B	Rh (+)	%14.8 (23296)	%14 (32472)	<0.05
	Rh (-)	%1.9 (2924)	%2 (4533)	<0.05
O	Rh (+)	%28.8 (45166)	%29.3 (68159)	<0.05
	Rh (-)	%3.6 (5694)	%4.2 (9761)	<0.05
AB	Rh (+)	%7.1 (11072)	%6.8 (15789)	<0.05
	Rh (-)	%0.8 (1322)	%0.9 (2083)	<0.05

A kan grubu hastaların (67564) %99.9'unda A1 ve A2 (67542), 12 kişide Am, 5 kişide Ax, 4 kişide Ay, 1 kişide A3 fenotipi saptandı. A kan grubu donörlerin (99567) %99.9'unda A1 ve A2 (99548), 9 kişide Am, 6 kişide Ax, 2 kişide A3, 2 kişide Ay fenotipi saptandı (tablo 14).

Tablo 14. A kan grubuna sahip hasta ve donörlerin fenotiplere göre dağılımları

	A1 ve A2	Am	Ax	Ay	A3
Hasta n	67542	12	5	4	1
Donör n	99548	9	6	2	2

Açıklama: Cross uygunsuzluğunda veya özellik arzeden durumlarda spesifik olarak bakılan A2, 2 hasta ve 1 donörde tespit edilmiştir.

B kan grubu hastaların (26220) %99.9'unda B (26215), 5 kişide B3 fenotipi saptandı. B kan grubu donörlerin (37005) %100'ünde B fenotipi saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. B kan grubuna sahip hasta ve donörlerin fenotiplere göre dağılımları

	B	B3
Hasta n	26215	5
Donör n	37005	0

AB kan grubu hastaların (12394) %99.9'unda A1B ve A2B (12388), 3 kişide A3B, 3 kişide AxB fenotipi saptandı. AB kan grubu donörlerin (17872) %99.9'unda A1B ve A2B (17869), 3 kişide A3B fenotipi saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. AB kan grubuna sahip hasta ve donörlerin fenotiplere göre dağılımları

	A1B ve A2B	A3B	AxB
Hasta n	12388	3	3
Donör n	17869	3	0

Açıklama: Cross uygunsuzluğunda veya özellik arzeden durumlarda spesifik olarak bakılan A2B, 5 hasta ve 3 donörde tespit edilmiştir.

O kan grubuna sahip hasta (50860) ve donörlerin (77920) tamamında O fenotipi saptanmıştır.

Hastalarda Rh subgrup olarak %30 CDcee (40136), %22 CDe (29453), %15.5 CDEce (20721), %9.6 DEce (12826), %9.3 ce (12447), %2.3 DEc (3087), %2.07 Dce (2766), %2 CDce (2676) saptandı (Tablo 17). En az CCwce (1), CwDce (1), Ec (1) saptandı.

Donörlerde Rh subgrup olarak %33.4 ce (17002), %20.8 CDcee (10587), %16.1 CDe (8223), %10 CDEce (5132), %6.6 DEce (3400), %2.3 Cce (1211) saptandı (Tablo 17). Hasta ve donörlerde Rh subgruplara göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Tablo 17. Hasta ve donörlerin Rh subgruplara göre dağılımı

		CDcee	CDe	CDEce	DEce	ce	Diğer	P değeri
Hasta	%	%30	%22	%15.5	%9.6	%9.3	%13.6	<0.05
	(n)	40136	29453	20721	12826	12447	17799	
Donör	%	%20.8	%16.1	%10	%6.6	%33.4	%13.1	<0.05
	(n)	10587	8223	5132	3400	17002	6487	

Diğer: Daha az sıklıkta görülen subgruplar

Hastalarda Kell kan grubu %6.8 (9120), donörlerde %5 (2580) sıklıkta saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta ve donörlerin Kell kan grubuna göre dağılımı

	Kell
Hasta % (n)	%6.8 (9120)
Donör % (n)	%5 (2580)

6. TARTIŞMA

Tüm dünyada kan bağışı ihtiyacı önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Kan bağışı konusunda özendirici ve teşvik edici çalışmaların yapılması kan bağışı ihtiyacının karşılanması açısından önemlidir.

2016 Türk Kızılayı verilerine bakıldığında Türkiye’de kan bağışında bulunanların %86’sı erkek, %14’ü kadındır (K/E oranı 0,1/1). Kan merkezimizde kan grubu analizi yapılmış donörlerin dağılımları ve demografik özellikleri incelendiğinde K/E oranı 0.08/1’di. Çalışmamızdaki veriler Türkiye verileri ile benzerdir. Donörlerin büyük çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu görüldü. Kan bağışı için başvuranların %12.6’sı kadın cinsiyetti ve başvuran kadın donörlerin yaklaşık 2/3’ü çeşitli sebeplerle iptal edilmişti. Maalesef dağılımın erkekler lehine kayması, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda görülmektedir[15]. Bunun arkasındaki temel nedenlerin eğitim eksikliği, sosyal tabu, kültürel alışkanlıklar, motivasyon eksikliği ve kan bağışı korkusu olduğu düşünülmektedir[87]. Menstruasyon yaş grubunda olan kadınların büyük bir bölümünün, düşük vücut ağırlığına sahip ve anemik olarak bulunması nedeni ile kan bağışı için uygun olmadıkları ve genellikle eleme taraması ve danışmanlığı sırasında elimine edildikleri düşünülmektedir. Aylık menstrüel siklus, anemi, hamilelik ve emzirme dahil olmak üzere diğer obstetrik faktörlerin, kan bağışında bulunan birçok kadını daha da kısıtladığı düşünülmektedir[91]. Hastalar için yeterli kan bağışının tam olarak sağlanamadığı ve kan bağışı için başvuran kadınların yarısından fazlasının iptal edildiği düşünüldüğünde, donör olarak büyük kayıp yaşadığımız kadın grubunu kazanabilmek için kadınların genel sağlık durumunun, uygun beslenme ve demir takviyeleri sağlanarak geliştirilmesi gerekmektedir. Kan bağışı için kan merkezimize başvuran kadınların azınlıkta olduğunu göz önüne aldığımızda kadınlar kan bağışı açısından bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

2016 yılı Türk Kızılayı verilerine bakıldığında donörlerin yaş dağılımında %35’ini 18-25 yaş grubu, %47’sini ise 26-45 yaş grubu oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki donörlerin yaş dağılımına bakıldığında %63.1’ini 25-44 yaş grubu, %3.4’ünü 18-24 yaş grubu oluşturmaktadır. İyi bir donör olabilecek 18-24 yaş grubu donör grubunun sadece %3.4’ünü oluşturmaktadır. Kan bağışı için başvuranların %8.1’i 18-24 yaş grubundaydı ve 18-24 yaş grubunda başvuran donörlerin yaklaşık 3/4 ‘ü çeşitli sebeplerle iptal edilmişti. Üniversite öğrencilerinin kan bağışı konusundaki düşüncelerinin araştırıldığı Türkiye’de yapılmış bir

çalışmada öğrencilerin anemiden muzdarip oldukları, kilo verme, baygınlık geçirme ve kan bağışında buldukları takdirde bulaşıcı bir hastalık kapabilme endişeleri ile donör olmaktan çekindikleri görülmüştür [92]. HIV gibi bulaşıcı hastalıklarla ilgili kaygılar, literatürde kan bağı için temel bir engel olarak da ortaya çıkmıştır [93-95]. Çalışmamızda Türkiye verilerine göre 18-24 yaş grubunun oldukça az oranda kan bağışında bulunduğu, bu yaş grubunda kan bağışında bulunmak için gelenlerin de büyük bir çoğunluğunun çeşitli sebeplerle iptal edildiği gözlemlenmiştir. Bu donör grubunun katılımını arttırmak için İzmir ve çevresinde 18-24 yaş grubuna yönelik kan bağışında bulunmayı teşvik edici ve bilgilendirici çalışmalar yapılmalıdır.

Türk Kızılay verilerine göre 2016 yılında toplanan 2 milyon 141 bin 762 ünite kan, alındıkları yerlere göre incelendiğinde toplanan kanların yüzde 16'sı (en fazla) Ege (İzmir) Bölge Kan Merkezi'nde toplanmıştır. DEÜH, Ege Bölgesi'ni temsil eden büyük bir hastanedir, bu durum çalışmamızı daha anlamlı kılmaktadır. Hasta ve donörlerin doğum yerlerine bakıldığında DEÜH'nin bulunduğu bölge sebebiyle en sık İzmir ve Ege bölgesi bulunmuştur.

Dünyada kan gruplarının dağılımı farklılık göstermektedir. Genel olarak O Rh+ kan grubu daha sık görülmektedir. A kan grubu Türkiye, Bulgaristan, Yugoslavya, Yunanistan ve Kıbrıs'ta daha sık görülmüştür.

Çalışmamızda, Türkiye'deki kan grup dağılımına benzer olarak en yaygın A kan grubu bulundu. O kan grubu ikinci yüksek dağılıma sahip kan grubuydu. Türkiye genelinde ise A kan grubu dağılımı %36.02 - 45.06 iken, O kan grubu dağılımı ise %30.7 - 44.07 rapor edilmiştir. Çalışmamızda bu oran hasta/donör A ve O kan grubu için sırasıyla %43/42.8 ve %32.4/33.5 dir. B kan grubu Türkiye genelinde %9.26 - 21.03 arasındadır. DEÜH hasta/donör için bu oran %16.7/16 dır. AB kan grubu Türkiye genelinde %6.09-8.5 arasında rapor edilmiş olup, DEÜH hasta/donör için bu oran %7.9/7.6 olarak belirlendi. Türkiye genelinde Rh+ kan grubu %83.7 - 91.97 arasında iken Rh- kan grubu %8.21 - 13.31 arasındadır. DEÜH hasta/donör için bu oran sırasıyla %88.7/87.9 ve %11.3/12.1 dir. Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan önceki çalışmaların sonuçları ile bizim sonuçlarımız büyük oranda benzerlik göstermektedir.

Ülkemizde bu konuda yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları Tablo 19'da ve dünyada yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları da Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 19. Türkiye'de O, A, B, AB ve Rh kan gruplarının dağılımı (%)

	O	A	B	AB	Rh+	Rh-
Ankara[96]	32.24	44.62	15.45	7.69	88.13	11.87
Denizli[97]	33.30	42.6	16.8	7.4	89.9	10.1
Diyarbakır[98]	33.7	40.8	18.5	7	89.2	10.8
Edirne[99]	30.93	46.55	15.99	6.53	87.79	12.21
Eskişehir[100]	31.1	41.91	16.85	8.5	86.65	13.31
Gaziantep[101]	35.09	40.01	18.1	6.09	90.83	9.17
Kayseri[102]	33.3	44	16.2	6.5	88.2	11.8
Konya[103]	32.21	45.06	16.63	7.69	87.4	12.6
İstanbul[104]	30.8	44.80	15.90	8.10	87.2	12.8
Malatya[105]	37.23	41.21	14.99	6.56	89.3	10.7
Şanlıurfa[106]	34.7	36.4	21.3	7.7	90.8	9.2
Rize[107]	44.07	44.07	9.26	2.6	83.7	16.3
Van[108]	30.65	45.05	16.14	8.16	90.4	8.6
Doğu Anadolu[109]	32.25	42.25	17.23	7.97	88.36	11.64
Güneydoğu Anadolu[106]	35.08	38.42	18.30	8.2	91.97	8.21
Türkiye Geneli[110]	32.67	42.84	16.46	8.03	88.54	11.46

Tablo 20. Bazı ülkelerde O, A, B, AB ve Rh kan gruplarının dağılımı (%)

	O	A	B	AB	Rh+	Rh-
ABD-Beyaz[111]	45.0	36.90	13.0	5.1		
ABD-Siyah[111]	49.30	27.2	20.0	3.5		
Almanya[112]	41	41	11	5	85	15
Bulgaristan[96]	35.80	39.97	16.84	7.6		
Hindistan[113]	32.37	21.91	36.51	9.19	94	6
İngiltere[114]	46.63	41.78	8.56	3.04	83	17
İran[115]	40.21	28.48	24.71	6.60	92.38	7.62
Irak[116]	48.03	23.11	21.45	7.41	88.56	11.44
Irak-kürt bölgesi[117]	37	32	24	7	92	8
Kıbrıs-kuzey[118]	32.45	44.22	13.80	6.09		
Kıbrıs-güney[112]	35.36	46.36	12.25	6.05		
Lao[119]	37.72	19.83	35.56	6.9		
Nijerya[120]	53.3	25.3	16.7	2.7	94	6
Pakistan[121]	35	23	33	8		
Suudi Arabistan[52]	56.3	33.4	6	3.8	91	9
Türkiye[110]	32.67	42.84	16.46	8.03		
Yugoslavya[111]	33.48	42.81	17.07	6.63		
Yunanistan[122]	35.80	39.97	16.84	7.6		
Dünya[123]	47.0	41.0	9.0	3.0		

Rh subgruplarının bilinmesi alloimmünizasyon gelişiminin önlenmesinde önemlidir. Rh kan grubu sistemi için, rastgele bir donör-alıcı eşleşme olasılığı, fenotipik profillerdeki etnik köken ve eşitsizliklere bağlı olarak yüzde 4 ile yüzde 24 arasında değişmektedir. Bu nedenle, aynı fenotip eşleşmesinin bulunma ihtimalinin düşük olması, bazı etnik alıcılarda alloimmünizasyon riskinin artmasına neden olabilir.

Rh subgrup analizi pekçok merkezde yapılmamaktadır. Rh subgrupları dağılımı dünyada çeşitli popülasyonlarda farklıdır. Mısır'daki en sık görülen subgrup %32.9 ile DCcee dir[83]. Benzer bulgular Kafkasyalılarda %32, Kuzey ve Güney Hindistan'da sırasıyla %35.1 ve %32.9'dur. Suudi Arabistan'da %28.1, siyahlarda %26 ve Çinlilerde %8.7 idi. ddccee Güney Hindistan'da %6, siyahlarda %7, Çin popülasyonunda %1, Kafkasyalılarda %15 ve Suudi Arabistan'da %10.3 idi. Dccee, Doğu Afrikalılar, Somaliler ve genel Siyah nüfusun sırasıyla %81.9, %64.1 ve %42'sinde en sık görülen Rh subgrupudur. Çin'de en yaygın Rh subgrupları DCCee (% 47) ve DCcEe (% 30) dir. Kuzey Hindistan için DCCee en yaygın olanıdır (% 42.6)[124].

Rh subgrupları ile ilgili literatürde Türkiye'de yapılmış bir çalışma olmaması nedeni ile verilerimiz Türkiye verileri ile karşılaştırılamamaktadır. Çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda hastalarda Rh subgrup olarak en sık (%30) CDcee, donörlerde ise en sık (%33.4) ce saptanmıştır. Donörlerde Rh subgrup dağılımına bakıldığında hastalardan farklı olarak ce daha sık saptanmıştır. Bunun sebebi Rh (-) donörlerde subgrup bakılma zorunluluğunun olmasıdır. Rh (+) donörlerde gereklilik halinde subgrup bakılmaktadır.

Kan grubu uyumsuzluklarına bakıldığında Kell uyumsuzluğu da önem taşımaktadır. Kell uyumsuzluğunun transfüzyon tıbbı üzerinde önemli bir etkisi vardır ve Kell uyumsuzluğu, Kell sensitize annelerden doğan bebeklerde ciddi sekellere yol açan hemolitik hastalığa neden olur. Bu nedenle akut veya gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarından kaçınmak amacıyla çoklu transfüzyon yapılan hastalar için Kell antijeni de dahil olmak üzere genişletilmiş kan tiplemesinin yapılması ve uyumlu kan ünitelerinin bulunması önemlidir[125].

Pozitif K antijeninin sıklığı Suudi Arabistan'da ve Mısır'da %20 ve %23.6 olarak saptanmıştır[83, 126]. Sudanlı bir çalışmada Kell antijen pozitifliğinin oranı %5.6 idi[127]. Kafkas nüfusunun yaklaşık %9'u (KEL1) pozitif, Kuzey Hindistan'da %4, siyahlarda %2 görülür ve Doğu Asya'da çok nadirdir[44, 128]. K (KEL1) antijeni, Kuzey Avrupalılarda

yaklaşık %9, Afrika kökenlilerde %1.5 sıklıkta, Doğu Asya'da ise nadir görülür. K'nın karşıt antijeni k (KEL2) ise tüm popülasyonlarda yüksek sıklıkta görülür. Kpa (KEL3), beyazlarda yaklaşık %2 sıklıkta görülürken Afrikalılarda veya Japonlarda bulunmaz. Karşıt antijeni Kpb (KEL4) ise tüm popülasyonlarda yüksek sıklıkta görülür. Jsa (KEL6) neredeyse tamamen Afrika kökenlilerde görülür. Afrika kökenli Amerikalılarda Jsa sıklığı yaklaşık %16'dır. Jsb ise tüm popülasyonlarda yüksek sıklıkta görülür[1, 37].

Literatürde Türkiye'de Kell sıklığı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmayıp çalışmamız literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda hastalarda Kell kan grubu %6.8, donörlerde ise %5'dir.

ABO fenotiplerinin bilinmesi gelişebilecek hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. Dünyada çeşitli sıklıklarda görülmektedir.

A2 beyaz ırkta (Avrupa) %20 görülmektedir. A3, Danimarka'da 1/1000, Fransız donöründe 9/150000 ve Kanadalı donörlerde 2/180000 olarak tahmin edilmiştir[63, 65, 66]. Fransız donörlerinde 2/150000 Aend gösterilmiştir[64]. Finli donörlerde Afinn sıklığı 1/6000 idi[67]. Abantu, siyah Güney Afrikalıların yaklaşık %4'ünde ve Abantu geninin kaynaklandığı etnik grup olan Bushmen ve Hottentots'un %8'inde bulunur[63, 68]. Fransa'da Ax sıklığının 1/77000 ve 1/40000 olduğu tahmin edilmiştir[65, 69]. Am Fransız donörlerinde 1/150.000 ve Tayvan Çinli donörlerinde 1/400.000 bulundu[65, 70]. 150000 Fransız kan donörünün test edilmesinde Ael örneği bulunamadı, ancak Tayvan'dan 400000 Çinli arasında beş kişi bulundu[70].

Literatürde ABO subgrupları ile ilgili Türkiye'de yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum da çalışmamızı anlamlı ve önemli kılmaktadır.

A kan grubu hastaların ve donörlerin %99.9'unda A1 ve A2 saptandı. Diğer fenotiplerde hasta/donör oranına bakıldığında Am 12/9, Ax 5/6, Ay 4/2, A3 1/2 'dir.

B3 Fransız donörlerde 3/350000 bildirildi[72].

B kan grubu hastaların %99.9'unda B, 5 kişide B3 fenotipi bulunmuştur. B kan grubu donörlerin %100'ü B fenotipidir.

AB kan grubu hasta ve donörlerin %99.9'unda A1B ve A2B bulunmuştur. Diğer fenotiplerde hasta/donör oranına bakıldığında A3B 3/3'dür. Hastalarda donörlerden farklı olarak 3 kişide AxB fenotipi bulunmaktadır.

O kan grubuna sahip hasta ve donörlerin tamamında O fenotipi saptanmıştır.



7. SONUÇ

Sonuç olarak kan gruplarının dağılımı hakkında bilgi sahibi olmak transfüzyon güvenliğinin sağlanması açısından önemlidir. Özellikle sık transfüzyon ihtiyacı olan hematoloji ve onkoloji hastalarının bu ihtiyacının giderilmesi, gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Ülkelerin sahip oldukları kaynakları iyi bilmeleri, yeterli destek programlarını hedeflemeleri açısından önemlidir. Çalışmamızda hasta ve donörlerin ABO ve Rh kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup bu bize hastaların transfüzyon ihtiyacının karşılanmasında yetersizlik olabileceğini gösterebilir. Çok merkezli çalışmalar ile hasta/donör karşılaştırması yapmak transfüzyon ihtiyacının sağlanması açısından fayda sağlayacaktır.

Hasta ve donörlerde en sık A1 ve A2 ile A1B ve A2B saptanmış olup Türkiye’de ABO fenotipleri ve Rh subgrupları ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Türkiye genelinde ABO fenotiplerinin ve Rh subgruplarının böyle bir çalışmaya eklenmesi gelişebilecek transfüzyon reaksiyonlarını önleyecektir. Kell grupları ile ilgili de Türkiye’de yapılmış bir çalışma yoktur. Alloimmünizasyonun önlenmesi için bu gruplar da çalışmalara eklenmelidir.

Donörler açısından bakıldığında kadınların ve 18-24 yaş grubunun kan bağına katılımı az olup, kan bağı için başvuranların yarısından fazlası iptal edilmektedir. Bu grubun genişletilebilmesi için bilgilendirme ve teşvik edici programlara ihtiyaç vardır.

Çoğu kan merkezinde ABO fenotip, Rh subgrup ve Kell kan grupları çalışılmadığı düşünüldüğünde, daha geniş veri kayıt sisteminin oluşturulabilmesi için subgrupların da çalışılmasının uygun olabileceğini düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

1. LT, K. and H. Y, *Kan Gruplarına Giriş*. 2011, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
2. Storry, J., et al., *International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012)*. Vox sanguinis, 2014. **107**(1): p. 90-96.
3. Hemalatha, N. and V. Bhagya, *Frequency and distribution of blood groups among medical students in davanagere*. J Pub Health Med Res, 2015. **3**(1): p. 1-4.
4. Rao, C. and J. Shetty, *Frequency of ABO and Rhesus (D) blood groups in Dakshina Kannada district of Karnataka-A study from rural tertiary care teaching hospital in south India*. Nitte University Journal of Health Science, 2014. **4**(3): p. 57.
5. Ravn, V. and E. Dabelsteen, *Tissue distribution of histo-blood group antigens*. Apmis, 2000. **108**(1): p. 1-28.
6. Worlledge, S., et al., *Blood group antigens and antibodies in Nigeria*. Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 1974. **68**(3): p. 249-264.
7. Handoo, S. and S.S. Bala, *Distribution of ABO and Rhesus Blood Groups in Kashmir Valley*. Internat J Sc Resch, 2014. **3**(9): p. 233-35.
8. Rajshree, B. and J.Y. Raj, *Distribution of ABO blood group and RH (D) factor in western Rajasthan*. Natl J Med Res, 2013. **3**(1): p. 73-5.
9. Eweidah, M.H., et al., *Distribution of ABO and Rhesus (RHD) blood groups in Al-Jouf province of the Saudi Arabia*. The Anthropologist, 2011. **13**(2): p. 99-102.
10. Enosolease, M.E. and G.N. Bazuaye, *Distribution of ABO and Rh-D blood groups in the Benin area of Niger-Delta: Implication for regional blood transfusion*. Asian journal of transfusion science, 2008. **2**(1): p. 3.
11. Srikant, R. and N. Kumar, *Ravidhar. 2013. Distribution of blood groups in and around Bellary, Karnataka*. Hematology. **24**: p. 247-250.
12. Skaik, Y. and N.R. El-Zyan, *Spectrum of ABO and Rh (D) blood groups amongst the Palestinian students at Al-Azhar University-Gaza*. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2006. **22**(3): p. 333.
13. Verma, P., et al., *Prevalence of Heamoglobin Variants, ABO and Rhesus Blood Groups in Northern Uttar Pradesh, India*. Biomedical Research, 2013. **24**(3).
14. Patel, P., *Frequency and distribution of blood groups in blood donors in western Ahmedabad—a hospital based study*. blood, 2011: p. 202-206.
15. Kumar, S., et al., *A retrospective study: ABO and Rh phenotype blood group distribution among blood donors in HNB Base Hospital, Srinagar, Uttarakhand, India*. Journal of family medicine and primary care, 2018. **7**(1): p. 34.
16. Garg, P., et al., *Prevalance of ABO and rhesus blood groups in blood donors: a study from a tertiary care teaching hospital of Kumaon region of Uttarakhand*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2014. **8**(12): p. FC16.
17. Gadwalkar, S. and N.S. Kumar, *Ravidhar. Distribution of blood groups in and around Bellary, Karnataka*. Indian J Clin Pract, 2008. **24**(3): p. 247-50.
18. Mahapatra, S., et al., *Distribution and Prevalence of ABO and Rh Phenotype blood groups in Eastern India*. J Pharm Biomed Sci, 2014. **4**: p. 712-4.
19. Landsteiner, K., *Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe*. Zentralbl. Bakteriol., 1900. **27**: p. 357-362.
20. Landsteiner, K., *Über agglutinationserscheinungen normalen menschlichen blutes*. Wien Klin Wshr, 1901. **14**: p. 1132-1134.
21. Firkin, F., et al., *De Gruchy's Clinical haematology in medical Practice*. 2008: John Wiley & Sons.
22. Garratty, G., et al., *Terminology for blood group antigens and genes—historical origins and guidelines in the new millennium*. Transfusion, 2000. **40**(4): p. 477-489.
23. Mollison, P., *Immunology of red cells*. Blood transfusion in clinical medicine, 1993.

24. Mollison, P., *The genetic basis of the Rh blood group system*. Transfusion, 1994. **34**(6): p. 539-541.
25. D FARHUD, D. and M.Z. Yeganeh, *A brief history of human blood groups*. Iranian journal of public health, 2013. **42**(1): p. 1.
26. Landsteiner, K., *On agglutination of normal human blood*. Transfusion, 1961. **1**(1): p. 5-8.
27. Daniels, G. and M.E. Reid, *Blood groups: the past 50 years*. Transfusion, 2010. **50**(2): p. 281-289.
28. Hosoi, E., *Biological and clinical aspects of ABO blood group system*. The journal of medical investigation, 2008. **55**(3, 4): p. 174-182.
29. Eastlund, T., *The histo-blood group ABO system and tissue transplantation*. Transfusion, 1998. **38**(10): p. 975-988.
30. Derneği, T.H., *Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbi ve Aferez*. 2015. 45-46.
31. Manu M, R.D., *A retrospective study of pattern and frequency of blood groups in voluntary donors attending blood bank of a tertiary care hospital*. . J Pharm Biomed Sci 21, 2012: p. 2230-7885.
32. Anstee, D., *The functional importance of blood group-active molecules in human red blood cells*. Vox sanguinis, 2011. **100**(1): p. 140-149.
33. Skaik, Y.A.E.-W., *The Rh allele frequencies in Gaza city in Palestine*. Asian journal of transfusion science, 2011. **5**(2): p. 150.
34. Laura Cooling, M., MS, *Technical Manual*. 17 ed. ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens. 2015. 363-364.
35. Shiryazdi, S.M., et al., *Frequency Distribution of ABO/Rh Blood Group Systems in Breast Cancer, Yazd, 2007-2013*. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences, 2015. **17**(8).
36. Storry, J. and M.L. Olsson, *The ABO blood group system revisited: a review and update*. Immunohematology, 2009. **25**(2): p. 48.
37. Daniels, G., *ABO, Hh and Lewis systems*. Human blood groups. 2002. 7-98.
38. Derneği, T.H., *Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbi ve Aferez*. 2015. 46.
39. Daniels, G., *Human Blood Groups* 2ed. 2002. 8.
40. Laura Cooling, M., MS,, *Technical Manual. ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens*. . 17 ed. 2015. 365.
41. Clausen, H. and S.i. Hakomori, *ABH and Related Histo-Blood Group Antigens; Immunochemical Differences in Carrier Isotypes and Their Distribution*1. Vox sanguinis, 1989. **56**(1): p. 1-20.
42. Bryne, M., et al., *Distribution of blood-group-related carbohydrate antigens on oral endothelial cells*. The Histochemical Journal, 1993. **25**(5): p. 339-347.
43. Kim, W., et al., *Detection of ABH blood group antigens in the saliva of Koreans and their stability according to storage of saliva samples*. Forensic science international, 2002. **129**(1): p. 58-63.
44. Reid, M.E., C. Lomas-Francis, and M.L. Olsson, *The blood group antigen factsbook*. 2012: Academic press.
45. Economidou, J., N. Hughes-Jones, and B. Gardner, *Quantitative measurements concerning A and B antigen sites*. Vox sanguinis, 1967. **12**(5): p. 321-328.
46. Yoshida, A., *Genetic mechanism of blood group (ABO)-expression*. Acta biologica et medica Germanica, 1981. **40**(7-8): p. 927-941.
47. Jenkins, W., *The distribution of the human blood groups and other polymorphisms*. Journal of clinical pathology, 1977. **30**(4): p. 392.
48. Lyko, J., et al., *Blood-group systems ABO and RH in the Kenyan population*. Folia medica Cracoviensia, 1992. **33**(1-4): p. 85-92.
49. Nathalang, O., et al., *A preliminary study of the distribution of blood group systems in Thai blood donors determined by the gel test*. Southeast Asian journal of tropical medicine and public health, 2001. **32**(1): p. 204-207.
50. Garratty, G., et al., *ABO and Rh (D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States*. Transfusion, 2004. **44**(5): p. 703-706.

51. Hassawi, D.S., *Allele frequency and molecular genotypes of ABO blood group system in a Jordanian population*. J Med Sci, 2007. **7**(1): p. 51-8.
52. Sarhan, M.A., K.A. Saleh, and S.M. Bin-Dajem, *Distribution of ABO blood groups and rhesus factor in Southwest Saudi Arabia*. Saudi medical journal, 2009. **30**(1): p. 116-119.
53. Giri, P.A., et al., *Frequency of ABO and Rhesus blood groups: A study from a rural tertiary care teaching hospital in India*. Int J Biol Med Res, 2011. **2**(4): p. 988-90.
54. Hamed, C., et al., *Frequencies and ethnic distribution of ABO and Rh (D) blood groups in Mauritania: results of first nationwide study*. International journal of immunogenetics, 2012. **39**(2): p. 151-154.
55. Iyiola, O., O. Igunnugbemi, and O. Bello, *Gene frequencies of ABO and Rh (D) blood group alleles in Lagos, South-West Nigeria*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2012. **13**(2): p. 147-153.
56. Laura Cooling, M., MS., *Technical Manual, ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens*. 17 ed. 2015. 367.
57. Sharma, D.C., et al., *Prevalence and distribution of ABO and Rh-D antigens along with its subgroups & rare types in Greater Gwalior Region*. Open Journal of Blood Diseases, 2013. **3**(02): p. 69.
58. Blaney, K.D. and P.R. Howard, *Basic & Applied Concepts of Blood Banking and Transfusion Practices-E-Book*. 2013: Elsevier Health Sciences.
59. Dungern, E.V. and L. Hirszfeld, *Über gruppenspezifische strukturen des Blutes III*. Z Immun Forsch, 1911. **8**: p. 526-62.
60. Adewoyin, A., et al., *Rh and Kell blood group antigen prevalence in a multi-ethnic cohort in Nigeria: implications for local transfusion service*. Immunohematology, 2018. **34**(2): p. 61-65.
61. Kumaş, L.T., *Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbı ve Aferez*. 2015. 50.
62. Wiener, A.S., *Heredity of the Rh blood types. IX. Observations in a series of 526 cases of disputed parentage*. American Journal of Human Genetics, 1950. **2**(2): p. 177.
63. Brain, P., *Subgroups of A in the south African bantu*. Vox sanguinis, 1966. **11**(6): p. 686-698.
64. G., D., *Human blood groups*. 2 ed. 2002. 32.
65. Garretta, M., et al., *Reliability in automatic determination of the ABO group by the groupomatic system*. Vox sanguinis, 1974. **27**(2): p. 141-155.
66. Reed, T.E., *The frequency and nature of blood group A3*. Transfusion, 1964. **4**(6): p. 457-460.
67. Mohn, J., et al., *An Inherited Blood Group A Variant in the Finnish Population: Basic Characteristics I*. Vox sanguinis, 1973. **24**(5): p. 385-403.
68. Jenkins, T., *Blood group Abantu population and family studies*. Vox sanguinis, 1974. **26**(6): p. 537-550.
69. Salmon, C., D. Salmon, and J. Reviron, *Etude immunologique et génétique de la variabilité du phénotype Ax*. NOUVELLE REVUE FRANCAISE D HEMATOLOGIE, 1965. **5**(2): p. 275-&.
70. Lin-Chu, M., R.E. Broadberry, and S.J.L. Tsai, *Incidence of ABO subgroups in Chinese in Taiwan*. Transfusion, 1987. **27**(1): p. 114-115.
71. YAMAGUCHI, H., Y. OKUBO, and M. TANAKA, *A rare blood Bx analogous to Ax in a Japanese family*. Proceedings of the Japan Academy, 1970. **46**(5): p. 446-449.
72. Garretta, M., A. Muller, and C. Salmon, *Fréquence réelle des phénotypes B faible*. Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie, 1978. **21**(1): p. 193-200.
73. Laura Cooling, M., MS, , *Technical Manual, ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens*. 17 ed. 2015. 375.
74. Yamaguchi, H., *A review of cis AB blood*. Jinrui idengaku zasshi. The Japanese journal of human genetics, 1973. **18**(1): p. 1-9.
75. Laura Cooling, M., MS, , *Technical Manual , ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens*. 17 ed. 2015. 368-369.
76. AK, A., L. AH, and P. S., *B cell activation and antibody production*. Cellular and

- molecular immunology*. . 2007, Philadelphia: Elsevier.
77. Poole, J. and G. Daniels, *Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine*. Transfusion medicine reviews, 2007. **21**(1): p. 58-71.
 78. Springer, G.F., R.E. Horton, and M. Forbes, *Origin of anti-human blood group B agglutinins in white Leghorn chicks*. Journal of Experimental Medicine, 1959. **110**(2): p. 221-244.
 79. Klein HG, A.D. and Blackwell, *ABO, Lewis and P group and Ii antigens*. In: *Mollison's blood transfusion in clinical medicine*. . 11 ed. 2005: Oxford. 114-62.
 80. Laura Cooling, M., MS, , *Technical Manual. ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens*. 17 ed. 2015. 369.
 81. Kumaş, L.T., *Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbı ve Aferez*. 2015. 61.
 82. Chou ST, W.C., *The Rh system*. Technical manual standards., ed. G.B. Roback JD, Harris T., 2011, New York: AABB.
 83. Swelem, O., et al., *ABO, RH phenotypes and kell blood groups frequencies in an Egyptian population*. Omnia, 2018. **6**(2-2018).
 84. Burton, N.M. and D.J. Anstee, *Structure, function and significance of Rh proteins in red cells*. Current opinion in hematology, 2008. **15**(6): p. 625-630.
 85. Tippett, P., *A speculative model for the Rh blood groups*. Annals of human genetics, 1986. **50**(3): p. 241-247.
 86. Pourazar, A., *Red cell antigens: Structure and function*. Asian journal of transfusion science, 2007. **1**(1): p. 24.
 87. Swamy, C., et al., *Prevalence of ABO and Rhesus blood groups among blood donors*. Indian J Public Health Res Dev, 2012. **3**: p. 106-9.
 88. Kumaş, L.T., *Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbı ve Aferez*. 2015. 59.
 89. Kumaş, L.T., *Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbı ve Aferez*. 2015. 53.
 90. Daniels, G., A. Hadley, and C.A. Green, *Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K*. Transfusion, 2003. **43**(1): p. 115-116.
 91. Tagny, C.T., et al., *The blood donor in sub-Saharan Africa: a review*. Transfusion Medicine, 2010. **20**(1): p. 1-10.
 92. Özgür, S., H. Ürek, and K. Kösal, *Turkish University Students' Opinions towards Blood Donation*. 2018.
 93. Baig, M., et al., *Knowledge, misconceptions and motivations towards blood donation among university students in KSA*. Pakistan journal of medical sciences, 2013. **29**(6): p. 1295.
 94. Zaller, N., et al., *Knowledge, attitude and practice survey regarding blood donation in a Northwestern Chinese city*. Transfusion Medicine, 2005. **15**(4): p. 277-286.
 95. Koster, J. and O. Hassall, *Attitudes towards blood donation and transfusion in Bamenda, Republic of Cameroon*. Transfusion Medicine, 2011. **21**(5): p. 301-307.
 96. Ergün, A. and S. Yardımcı, *Türkiye Genelinde ABO Kan Grupları ve Rh Faktörünün Dağılımı*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 1993. **46**(3): p. 527-533.
 97. Balci, Y.I., et al., *ABO and Rh blood groups frequency in Denizli province*. International Journal of Hematology and Oncology, 2010. **27**(4): p. 103-105.
 98. TEMİZ, H., A. ALTINTAŞ, and G. Kadri, *Distribution of ABO and Rh blood groups in Diyarbakır*. International Journal of Hematology and Oncology, 2008. **27**(4): p. 234-237.
 99. N., Ç., *Trakya yöresinde ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı ve genetik analizleri*. 1998, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. p. 40-5.
 100. Gezer, S., et al., *Eskisehir bölgesinde ABO kan gruplarının sıklığı*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1987. **30**: p. 227-231.
 101. Y., C., *Gaziantep bölgesinde ABO ve Rh Kan gruplarının dağılımı*. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1990: p. 13-5.
 102. Torun, Y.A., et al., *ABO and Rh blood group distribution in Kayseri province, Turkey*. Turkish Journal of Hematology, 2012. **29**(1): p. 97.
 103. Çalışkan, Ü., et al., *Konya bölgesinde ABO ve Rh kan gruplarının sıklığı*. Selçuk Ün. Tıp Fak. Dergisi, 1989. **5**(4): p. 128-9.

104. Gül, M., R. Sucu, and T. Uyar, *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma hastanesi kan merkezi kan donörlerinin ABO ve Rh kan gruplarına göre dağılımları*. KSÜ Tıp Fak Derg, 2005. **2**: p. 42-4.
105. Kuku, İ., et al., *Malatya ve çevresi ABO ve Rh kan grubu dağılımı*. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 2004. **11**(4).
106. Zerin, M., A. Karakılçık, and Y. Nazlıgül, *Şanlıurfa bölgesinde ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı*. Harran Tıp Fak Derg, 2004. **1**(3): p. 15-17.
107. Özkasap, S., et al., *Analysis of ABO and Rh blood groups distribution in East Karadeniz region of Turkey*. Dicle Med J, 2013. **40**(1): p. 100-104.
108. Çiftçi, İ.H., et al., *Van ilinde kan gruplarının dağılımı*. Van Tıp Derg, 2004. **11**: p. 22-24.
109. Yakıncı, C., et al., *Malatya yöresinde ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı*. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 1995. **2**(3).
110. Akbay, T., P. Demiröz, and Ç. Güney, *Türkiye’de kan gruplarının coğrafi bölgelere göre dağılımı*. GATA Bülteni, 1989. **31**: p. 391-402.
111. Mourant AE, K.A., Damaniewska-Sobczak K. , *In: Distribution of human blood groups and other polymorphism*. 2nd ed. ed. 1976, Northern and central Europe. ,Oxford University.
112. Pelzer, U., et al., *Blood group determinates incidence for pancreatic cancer in Germany*. Frontiers in physiology, 2013. **4**: p. 118.
113. Agarwal, N., R.M. Thapliyal, and K. Chatterjee, *Blood group phenotype frequencies in blood donors from a tertiary care hospital in north India*. Blood research, 2013. **48**(1): p. 51-54.
114. <http://www.blood.co.uk/about-blood/blood-group-basics/>.
115. Paridar, M., et al., *Distribution of ABO blood groups and rhesus factor in a Large Scale Study of different cities and ethnicities in Khuzestan province, Iran*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2016. **17**(1): p. 105-109.
116. Saleh, S.M. and A.S. Abood, *ABO and Rh (D) blood groups' distribution and gene frequencies in North Baghdad population–Iraq*. Int J Sci Eng Res, 2016. **7**: p. 2-4.
117. Jaff, M.S., *ABO and rhesus blood group distribution in Kurds*. Journal of blood medicine, 2010. **1**: p. 143.
118. Atun, I. and H.M.K. Türklerinde, *komşu ülkelerde kan grupları*. Mikrobiyoloji Bülteni, 1979. **13**: p. 183.
119. Keokhamphoui, C., et al., *Blood group antigen distribution in Lao blood donors*. Immunohematology, 2012. **28**(4): p. 132-136.
120. Adeyemo, O.A. and O.B. Soboyejo, *Frequency distribution of ABO, RH blood groups and blood genotypes among the cell biology and genetics students of University of Lagos, Nigeria*. African journal of biotechnology, 2006. **5**(22).
121. Ali, N., et al., *Frequency of ABO and Rh blood groups in major ethnic groups and casts of Pakistan*. Pakistan journal of medical sciences, 2005. **21**(1): p. 26-9.
122. Lialiaris, T., et al., *Distribution of ABO and Rh blood groups in Greece: an update*. International journal of immunogenetics, 2011. **38**(1): p. 1-5.
123. Guyton, A. and J. Hall, *Blood types; transfusion; tissue and organ transplantation*. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Eleventh Edition, Philadelphia, 2006: p. 452-3.
124. Badjie, K., et al., *Red blood cell phenotype matching for various ethnic groups*. Immunohematology, 2011. **27**(1): p. 12-19.
125. El Sewefy, D.A., et al., *Clinically significant red blood cell antibodies in multitransfused Egyptian thalassemic patients*. The Egyptian Journal of Haematology, 2014. **39**(3): p. 171.
126. Abdelaal, M., C. Anyaegbu, and K. Hodan, *Blood group phenotype distribution in Saudi Arabs*. African journal of medicine and medical sciences, 1999. **28**(3-4): p. 133-135.
127. Akasha, A.S., *The frequency of kell red cell antigens (K, k) among the major Sudanese tribes*. Recent Research in Science and Technology, 2012. **4**(1).
128. Daniels, G. and I. Bromilow, *Essential guide to blood groups*. 2011: John Wiley & Sons.