

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DONÖRLERDE KAN SUBGRUPLARI DAĞILIMI VE ÇOKLU
TRANSFÜZYON ALANLARDA ALLOİMMÜNİZASYON**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Merve PİLAVCI ADIGÜL

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji
Enstitü Bilim Dalı: Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

OCAK-2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



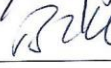
**DONÖRLERDE KAN SUBGRUPLARI DAĞILIMI VE ÇOKLU
TRASNFÜZYON ALANLARDA ALLOİMMÜNİZASYON**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve PİLAVCI ADIGÜL

Enstitü Anabilim Dalı : Tıbbi Mikrobiyoloji
Enstitü Bilim Dalı : Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı

“Bu tez 22./01./2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA
Prof.-Dr. Mustafa ALTINDIŞ	Basarılı	
Prof. Dr. Mehmet KOROĞLU	Basarılı	
Prof.-Dr. Birsen MUTLU	Basarılı	

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30/01/2019 tarihinde 16214662/050.01.04/12 sayı ile onay alarak hazırlanmıştır. Çalışma için gerekli bütçe Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü (BAP) tarafından karşılanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

22.01.2020

Merve Pilavcı Adıgöl

İmza

M. Pilavcı

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Kan Bankacılığı yüksek lisans eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ'e, yüksek lisans eğitim sürecim boyunca özveriyle bu alanda donanım sahibi olmamı sağlayan değerli hocam Sayın, Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU'na, tez çalışmama desteklerinden dolayı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi bölümünden Sayın Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Fatih ORHAN'a, Kan merkezi sorumlusu Ümit ÖZÇELİK'e ve laboratuvar teknisyeni Zekiye ALİKILIÇ'a ve diğer teknisyen arkadaşlara, kliniğimdeki hemşire arkadaşlarıma ve hayatım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Merve Pilavcı Adıgöl

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	Error! Bookmark not defined.
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	v
TABLOLAR	vi
ŞEKİLLER.....	vii
EKLER.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KAN GRUBU SİSTEMLERİ	3
2.1.1. ABO Kan Grubu Sistemi	5
2.1.2. Rh Kan Grubu Sistemi	6
2.1.3. Kell Kan Grubu Sistemi.....	7
2.1.4. Duffy Kan Grubu Sistemi	7
2.1.5. Kidd Kan Grubu Sistemi.....	8
2.1.6. Lewis Kan Grubu Sistemi.....	8
2.1.7. MNS Kan Grubu Sistemi.....	8
2.2. İMMÜNOHEMATOLOJİK TESTLER.....	8
2.2.1. Hemaglutinasyon	9
2.2.2. Kan Grubu Saptanması (ABO-Rh).....	10
2.2.3. Antiglobulin Testler	11
2.3. TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. ETİK KURUL ONAYI	17
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	17
3.3. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI	17
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	28
5.1. SONUÇ VE ÖNERİLER	34

6. KAYNAKLAR	36
EKLER.....	42
ÖZGEÇMİŞ	45

KISALTMA VE SİMGELER

BAP	Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü
SAÜ EAH	Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
HTR	Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
YDHH	Yenidoğan Hemolitik Hastalığı
Ig	İmmunglobulin
Anti	Antikor
P. vivax	Plasmodium Vivax
AHG	Anti Human Globulin
DAT	Direkt Antiglobülin Testi
IAT	İndirekt Antiglobülin Testi
CM	Cross Match
AHTR	Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
FNHTR	Febril Non Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
TRALI	Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı
GHTR	Geç Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
Tİ-GVHH	Transfüzyonla İlişkili Graft Versus Host Hastalığı
RBC	Eritrosit
°C	Santigrat
nm	Nanometre
ml	Mililitre
µL	Mikrolitre
rpm	Dakikadaki devir sayısı

TABLÖLAR

Tablo 1. Kan grubu sistemleri

Tablo 2. ABO antijenleri-antikorları ve genotipleri

Tablo 3. Rh antijenleri görölme sıklığı

Tablo 4. Hemaglutinasyon reaksiyonu derecelendirilmesi

Tablo 5. Donörlerin ABO ve Rh majör alt kan gruplarına göre dağılımı

Tablo 6. Hasta grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 7. Tanılarına göre hasta gruplarının dağılımı

Tablo 8. Hasta gruplarının transfüzyon öyküsüne göre dağılımı

Tablo 9. Hasta grubunun majör-minör alt kan gruplarına göre dağılımı

Tablo 10. Çift popölasyon durumunun yaşa göre dağılımı

Tablo 11. Çift popölasyon görülen hastaların transfüzyon alma sayılarına göre dağılımı

Tablo 12. Farklı popölasyonlarda Rh antijenleri negatiflik oranları

ŞEKİLLER

Şekil 1. Jel santrifügasyon (kolon aglütinasyon) yönteminde aglütinasyon

Şekil 2. Rh majör alt kan grup kartı

Şekil 3. RBC süspansiyonu pipetlenmiş (santrifüj öncesi) Rh majör alt kan grup kartı

Şekil 4. C (Rh 2) kuyucuğu (santrifüj sonrası) çift popülasyon durumu

Şekil 5. Lewis – MNS sistemi hazır antikorları

Şekil 6. Duffy - Kidd sistemi hazır antikorları

Şekil 7. Neutral-AHG minör alt kan grup kartı

Şekil 8. IAT hücreleri

Şekil 9. AHG Kartında (santrifüj sonrası) IAT negatif sonuç görüntüsü

Şekil 10. Çalışmamıza göre çift popülasyon prevelansı

EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada, bölgemizin kan subgrupları profilinin çıkarılması, çoklu eritrosit transfüzyonu almak zorunda kalan hasta grubunda oto/alloimmün duyarlanma prevalansını ortaya konulmasıyla majör ve minör subgruplar taranarak duyarlanma profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada Sakarya Üniversitesi Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi (SEAH) Kan Bankasına gelen 100 donör kan torbasında, ABO ve Rh sistemi majör alt grup dağılımı ve SEAH Onkoloji, Hematoloji ve Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi bölümüne başvuran en az 3 ve daha fazla eritrosit (RBC) transfüzyon almış 50 hastada, Rh sistemi majör alt grup ve Kell (Kel 1), Lewis (Lea, Leb), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb), MNS (M, N, S, s) sistemi minör alt grupları dağılımı jel santrifügasyon (kolon aglütinasyon) yöntemli mikro kuyucuklu test kartlarıyla araştırılmıştır. Ayrıca hasta grubunda, alloimmünizasyon prevalansını belirlemek için İndirekt Antiglobülin testi (IAT) jel santrifügasyon ile çalışılmıştır.

BULGULAR: Donörlerin ABO sistemine göre %35'i O, %33'ü A, %17'si AB ve %15'i B grubunda; Rh sistemine göre ise %75'i Dv1 pozitif bulunmuştur. Rh sistemi majör alt gruplarında %99 oranla e (Rh5), %33 oranla E (Rh3) pozitif olup Kel 1 pozitifliği %8'dir. Hasta grubunda Rh kan grubuna göre %22 Dv1 (-) saptanmıştır. Rh majör alt gruplarından, C (Rh 2) %68, E (Rh 3) %14, c (Rh 4) %76 ve e (Rh5)'de %100 oranında pozitiflik saptanmıştır. Kel 1 negatiflik oranı %96'dır. En yüksek negatiflik Lewis sisteminde %86 Lea antijeninde, MNS sisteminde %36 oranla S antijeninde, Duffy sisteminde %34 oranla Fyb antijeninde, Kidd sisteminde ise %24 oranla Jka antijeninde saptanmıştır. Rh sisteminde (E) %18, Kell sisteminde (Kel 1) %2, MNS sisteminde (S) %18, Duffy sisteminde (Fya) %8 ve Kidd sisteminde (Jkb) %22 çift popülasyon görülmüş olup hasta grubunun tamamında IAT negatiftir.

SONUÇ: Hasta grubunun hepsinin IAT negatifliği, bize alloimmünizasyon gelişmediğini ancak çift popülasyon oranlarının yüksek olması, alloimmünizasyon riskinin yüksek olduğu fikrini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon Tıbbı, Donör, RBC antijenleri, Güvenli kan, Alloimmünizasyon.

SUMMARY

Distribution of Blood Subgroups in Donors and Alloimmunization in Multi-Transfusion Applications

INTRODUCTION: In this study, it was aimed to profile the blood subgroups of our region and to reveal the prevalence of auto / alloimmune sensitization in patients who had to undergo multiple erythrocyte transfusions and to establish the sensitization profile by screening major and minor subgroups.

MATERIALS AND METHODS: In this study, the distribution of ABO and Rh system major subgroups was studied in 100 donor blood that came to Sakarya University Sakarya Training and Research Hospital (SEAH) Blood Bank. In addition, Rh system major subgroup and Kell (Kell 1), Lewis (Lea, Leb), Duffy in 50 patients with at least 3 and more erythrocyte (RBC) transfusions who applied to SEAH Oncology, Hematology and Pediatric Hematology-Oncology department. (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb), MNS (M, N, S, s) system minor subgroups Distribution was investigated by using micro-well test cards based on gel centrifugation (colon agglutination) method. In order to determine the prevalence of alloimmunization in the patient group, indirect antiglobulin test (IAT), was studied by gel centrifugation method.

RESULTS: According to the ABO system, 35% of the donors were in O, 33% in A, 17% in AB and 15% in B; According to the Rh system, 75% is Dv1 positive. Rh system is 99% e (Rh5) positive and 33% E (Rh3) positive in major subgroups and Kel 1 positivity is 8%. In the patient group, 22% D (-) was determined compared to Rh blood group. Among the major subgroups of Rh, C (Rh 2) 68%, E (Rh 3) 14%, c (Rh 4) 76% and e (Rh5) positivity was found to be 100%. The Kel 1 negativity rate is 96%. The highest negativity was found in 86% Lea antigen in Lewis system, in 36% S antigen in MNS system, 34% Fyb antigen in Duffy system and 24% Jka antigen in Kidd system. Rh system (E) 18%, Kell system (Kel 1) 2%, In the MNS system (S) 18%,Duffy system (Fya) 8% and in the Kidd system (Jkb), 22% double populations were seen and IAT was negative in all patients.

CONCLUSION: IAT negativity in all patient groups suggests that we do not develop alloimmunization, but the high rates of double population suggest a high risk of alloimmunization.

Keywords: Transfusion Medicine, Donor, RBC antigens, Safe blood, Alloimmunization.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan, kaynağı insan olan, kendine özgü yapılardan oluşan biyolojik bir maddedir. Kan transfüzyonu oldukça sık kullanılan bir tedavi şeklidir. Kan transfüzyonu, kanın içermiş olduğu antijen antikor çeşitliliğinden dolayı bir doku hatta bir organ transplantasyonudur. Güvenli transfüzyonun sağlanması için transfüzyon endikasyonu verilmeden önce çok dikkat edilmesi gerekmektedir (Küçük 2019).

Güvenli kan naklinin gerçekleştirilmesi adına yapılan en önemli gelişmelerden biri 1901 yılında Karl Landsteiner'in, ABO kan grup antijenlerini tanımlamasıdır. Yapılan çalışmalar, eritrositlerde membranla ilişkili pek çok yapının antikor yanıtı oluşturabilecek antijenik özellikleri olduğunu göstermiştir. Eritrosit yüzey antijenlerinin büyük bir bölümü birbirleriyle ilişkilidir ve kan grup sistemlerini oluşturmaktadır. Güncel olarak tanımlanmış 35 kan grubu sistemi ve 342 kan grup antijeni bulunmaktadır (https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/files-2015/red%20cells/general%20intro%20WP/Table%20blood%20group%20systems%20v4.0%20141125.pdf Erişim tarihi 17 Aralık 2019).

Kan grup antijenlerinden ABO, Lewis, P karbonhidrat yapıda olup Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS gibi antijenler protein yapıdadır. Bu karbonhidrat ve protein yapıdaki antijenlere çeşitli sebeplerle antikor gelişmektedir. Karbonhidrat yapıdaki antijenlere (ABO, Lewis, P) karşı gelişen antikorlar, doğada yaygın olarak bulunan immunglobulin (Ig) M tipi antikorlardır. ABO sistemi antikorları, doğumdan yaklaşık 6 ay sonra gelişmekte olup bu antikora "doğal antikor" denmektedir. Protein yapıdaki antijenlere (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS) karşı gelişen antikorlar, IgG yapıdaki antikorlardır. IgG tipi antikor gelişmesi için gebelik, kan nakli veya transplantasyon gibi nedenlerle konağın yabancı antijenlerle karşılaşması gerekmektedir (Kumaş 2008).

Kan transfüzyonu, gebelik ve organ transplantasyonu sonrası oluşan antikorlar, yabancı antijenik yapı ile bir sonraki karşılaşma durumunda, ciddi hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına (HTR), fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığına (YDHH) neden olabilmektedir. Çoklu kan nakli yapılan hastalarda alloimmünizasyon gözlenmektedir (Castro, Sandler, Houston and Rana 2002). Alloimmünizasyon görülme riski, transfüzyon sayısı ile orantılı olarak artmaktadır (Zalpuri, Middelburg, Schonewille, Vooght, Cessie, Bom and Zwaginga 2014).

Transfüzyon tıbbında en iyi bilinen ve klinik olarak önemli olan ABO ve Rh kan grubu sisteminden başka 33 kan grubu sistemi daha bulunmaktadır. Diğer kan gruplarından Kell sistemi antikoru, alloimmünize olmuş bireylerde YDHH ve HTR görülme oranı fazla olması sebebiyle klinik önem taşımaktadır.

Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı açısından, kan grubu sistem antijenlerinin ve bu antijenlere karşı gelişen antikorların, yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin anlaşılması kan nakli güvenliğinin sağlanması açısından önem taşımaktadır (Urcan Tapan 2019).

Bu çalışmada, bölgemizin kan subgrupları profilinin çıkarılması, çoklu eritrosit transfüzyonu almak zorunda kalan hasta grubunda, oto/alloimmün duyarlanma prevalansının ortaya konulmasıyla majör ve minör subgruplar taranarak duyarlanma profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAN GRUBU SİSTEMLERİ

Kan grubu, spesifik allo-antikor tarafından tespit edilen, eritrosit yüzeyindeki ırsi bir karakter olarak tanımlanabilmektedir. Antikor yanıt oluşturan bu antijenik yapılar karbonhidrat, protein, glikoprotein ve glikolipit yapıda görülmektedir. ABO kan grubu sistemi antikorları doğal antikorlardır. ABO kan grubu sistemi hariç, diğer sistemlere karşı gelişen antikorlar gebelik veya doğum sırasında yada transfüzyon ile verilen eritrosit antijenlerinin yol açtığı immünizasyon sonucu gelişmektedir. Kan grubu antikorları genellikle IgM veya IgG yapıdadırlar. Doğal antikorlar, IgM yapıda iken yabancı antijen ile karşılaşma sonrası oluşan immün antikorlar, IgG yapıda görülmektedir. Bu kan grubu antikorları, transfüze edilen antijeni taşıyan eritrositleri hemoliz ederek ya hemen ya da transfüzyondan günler sonra gelişen HTR'ye, gebelik sırasında plasentaya geçerek fetal eritrositlerin yıkımına yol açarak YDHH'na neden olmaktadır (Heper ve Kumaş 2012).

Kan gruplarının bilinmesinin, kan transfüzyonu ve transplantasyonun güvenli şekilde sağlanmasında klinik önemi büyüktür. İlk tanımlanan eritrosit antijenleri ABO sistemi antijenleridir. Günümüzde tanımlanmış 342 kan grup antijeni bulunmakla birlikte, bu antijenler birbirleriyle ilişkili 35 diğer kan grubu sistemlerini oluşturmaktadır (Tablo 1), (Heper ve Uluhan 2018).

Kan grubu antijenlerden en önemli major kan grubu antijenleri, A, B, O ve Rh (D) antijenleridir. Bireyin kendi eritrositlerinde bulunmayan eritrosit antijenine karşı, immünizasyon sonucu oluşmamış, bireyin serumunda doğuştan bulunan antikorlara doğal antikorlar adı verilir. Bu antikorlar genellikle karbonhidrat yapıdaki antijenlere yönelik olup IgM tipindedir, plasentadan geçmezler, ilgili antijenle $<37^{\circ}\text{C}$ 'de reaksiyon verirler ve komplet formda oldukları için direkt aglütinasyona neden olurlar. Anti-A, anti-B bu tip antikora örnektir. Bir birey, kendi eritrositlerinde bulunmayan antijeni içeren eritrositlerle karşılaştığında, bireyde immünizasyon gelişmekte olup ilgili antijene özgü antikorlar oluşmaktadır. Bu antikorlara alloantikor, bu duruma da alloimmünizasyon denmektedir. Alloantikorlar, bireyde eritrosit antijenlerine (D, C, c, e, E, Le, Leb, M, N, S, s, Fya, Fyb, Jka, Jkb) karşı oluşmakta olup IgG tipindedir, plasentadan geçebilir, ilgili antijenle en uygun 37°C 'de reaksiyona girerler, direkt

aglutinasyon yapamazlar ve hemoliz reaksiyonu oluşturlar (Reid and Westhoff 2013).

Tablo 1. Kan grubu sistemleri (https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/files-2015/red%20cells/general%20intro%20WP/Table%20blood%20group%20systems%20v4.0%20141125.pdf Erişim tarihi 17 Aralık 2019).

No	İsim	Sembol	Antijen Sayısı	Gen İsimleri	CD No
1	ABO	ABO	4	ABO	
2	MNS	MNS	48	GYPA, GYPB, GYPE	CD235
3	PIPK	P1	3	P1	
4	Rh	RH	54	RHD,RHCE	CD240
5	Lutheran	LU	21	LU	CD239
6	Kell	KEL	35	KEL	CD238
7	Lewis	LE	6	FUT3	
8	Duffy	FY	5	DARC	CD234
9	Kidd	JK	3	SLC14A1	
10	Diego	DI	22	SLC4A1	CD233
11	Yt	YT	2	ACHE	
12	Xg	XG	2	XG, MIC2	CD99†
13	Scianna	SC	7	ERMAP	
14	Dombrock	DO	8	ART4	CD297
15	Colton	CO	4	AQP1	
16	LandsteinerWiener	LW	3	ICAM4	CD242
17	Chido/Rodgers	CH/RG	9	C4A, C4B	
18	H	H	1	FUT1	CD173
19	Kx	XK	1	XK	
20	Gerbich	GE	11	GYPC	CD236
21	Cromer	CROM	18	CD55	CD55
22	Knops	KN	9	CR1	CD35
23	Indian	IN	4	CD44	CD44
24	Ok	OK	3	BSG	CD147
25	Raph	RAPH	1	CD151	CD151
26	John Milton Hagen	JMH	6	SEMA7A	CD108
27	I	I	1	GCNT2	
28	Globoside	GLOB	2	B3GALT3	
29	Gill	GIL	1	AQP3	
30	Rh-associated glycoprotein	RHAG		RHAG	CD241

(Tablo 1.' in devamı)

31	FORS	FORS	1	GBGT1	
32	JR	JR	1	ABCG2	CD338
33	LAN	LAN	1	ABCB6	
34	VEL	VEL	1	SMIM1	
35	CD59	CD59	1	CD59	CD59

2.1.1. ABO Kan Grubu Sistemi

ABO kan grubu sistemi, Karl Landsteiner tarafından bulunan ilk kan grubu sistemidir. Landsteiner insanları, eritrositlerinde A ve B antijeninin, bulunup bulunmamasına göre 4 gruba ayırmıştır. Eritrositlerinde A antijeni bulunduranlara A, B antijeni bulunduranlara B, her iki antijen de bulunduranlara AB ve her ikisini de bulundurmayanlara ise O grubu adını vermiştir. O grubu eritrositlerde bulunan antijene, H antijeni denmektedir. O grup olarak tespit edilen kan grubuna, H grubu da denebilmektedir (Heper ve Uluhan 2018).

Bu sistemdeki antijenlere karşı serumda doğal antikor bulunmaktadır. Bu antikorlar hayatın erken dönemlerinde, ABO antijenlerine benzeyen ve çeşitli mikroorganizmalarda, gıdalarda ve ekzojen kaynaklarda bol olarak bulunan maddelerin alınmasıyla oluşan immünizasyon sonucu oluşmaktadır (Taştan 1995). Eritrositinde A antijeni olan, A kan grubunda serumda B antikoru, B antijeni olan, B kan grubunda serumda A antikoru bulunmaktadır. Eritrositlerinde her iki antijenik yapıyı bulundurmayan, O kan grubunun serumunda hem A hem de B antikoru bulunurken, her iki antijenik yapıyı bulunduran AB kan grubunun serumunda antikor bulunmamaktadır (Tablo 2, Heper ve Uluhan 2018).

Tablo 2. ABO antijenleri-antikorları ve genotipleri (Heper ve Uluhan 2018).

ABO grubu	Eritrosit antijenleri	Serumdaki antikorlar	Genotipler
O	Yok	Anti-A,B	O/O
A	A	Anti B	A/A yada A/O
B	B	Anti A	B/B yada B/O
AB	A ve B	Yok	A/B

2.1.2. Rh Kan Grubu Sistemi

Rh kan grubu sistemi, ABO kan grubu sisteminden sonra en güçlü immünojenik yanıt geliştiren “D”antijenine sahip sistemdir. Rh sistemi, en karmaşık eritrosit antijen sistemlerinden birisidir. Rh antijenlerinin isimlendirilmesinde, Fisher-Race, Wiener ve Rosen field olmak üzere 3 farklı sistem kullanılmış olup en yaygın olarak kullanılanı Fisher Race adlandırma sistemidir. Rh sistemi antijenlerinin görülme sıklığı Tablo 3’ de gösterilmiştir (Bilgen 2005).

Tablo 3. Rh antijenleri görülme sıklığı (Bilgen 2005)

Fisher-Race	Wiener	Sayısal	Sıklık (%)
D	Rho	Rh1	85
C	Rh’	Rh2	70
E	Rh’’	Rh3	30
c	hr’	Rh4	80
e	hr’’	Rh5	97
f(ce)	Hr	Rh6	64
Ce	Rhi	Rh7	69
Cw	Rhw1	Rh8	2

D antijeninin mutasyonunu sonucu oluşan zayıf D ve parsiyel D (kısmi D) adında iki temel varyantı oluşmaktadır. Zayıf D, D antijeninin yapısı bozulmamış olup hafif reaksiyon olarak eksprese edilmektedir. Zayıf D birey, normal D antijeni ile karşılaşınca, tüm D epitoplari bulundurduğu için anti D üretmemektedir. Parsiyel D de D antijeninin bir bölümü eksiktir. D epitoplariının bir kısmı hafif veya normal eksprese edilir. Parsiyel D birey, normal D antijeni ile immünize olduğunda eksik epitopu bulunduğundan dolayı kendisinde bulunmayan epitopa karşı, antikor oluşumu gözlenmektedir (Heper ve Kumaş 2012).

Eritrositlerde hiçbir Rh antijeninin eksprese edilmediği, nadir görülen Rh_{null} fenotipidir. Bu bireylere, sadece Rh_{null} fenotipli kişilerden transfüzyon gerçekleştirilmektedir.

Rh sistemi antikorları sıklıkla IgM ve IgG yapıdadır. Anti D, anti A ve anti B den sonra klinik olarak en önemli eritrosit antikorudur. D (+) kanın, D (-) bireye verilmesi sonucu ciddi HTR'ye sebep olmaktadır. Bu nedenle, kan bankaları bağışçı kanının, zayıf D'yi saptamak için tasarlanmış bir metod kullanılarak test edilmesini ve testin pozitif olması durumunda, Rh (+) olarak etiketlenmesini sağlamaktadır. Klinik olarak anti-D'den sonra en önemli Rh antikorunu olan anti-c de ciddi HTR'ye neden olabilmektedir (Patel 2011).

2.1.3. Kell Kan Grubu Sistemi

Kell antijenleri, glikoprotein yapılı tek geçişli bir eritrosit membran üzerinde bulunurlar. Bu gruba ait 32 çeşit antijen bulunmakla birlikte K veya KEL 1 olan antijen, Kell sisteminin ilk antijeni olup immün yanıt oluşturma özelliği en yüksek antijenidir (Urcan Tapan 2019, Gorlin and Kell 1994).

Eritrositlerde Kell antijenlerinin tümünün eksikliği, K₀ (null) fenotipi olarak tanımlanmıştır. K₀ (null) fenotipine sahip bir birey, Kell (+) olan transfüzyon sonrası Kell antijenlerine karşı antikor oluşturduğu gözlenmiştir (Lee, Russo, Reid and Redman 2003).

Kell sistem antikorları genel olarak IgG yapıdadırlar. Kell antikorları, HTR ve YDHH'ye neden olma potansiyelleri yüksek olduğundan, klinik öneme sahip antikorlar olarak değerlendirilmelidirler. Kell antikorları taşıyan hastalara, antijen negatif kan transfüzyonu yapılmalıdır. Anti-K, ABO ve Rh dışındaki en sık immün yanıt geliştiren eritrosit antikorudur (Daniel, Hadley and Green 2003).

2.1.4. Duffy Kan Grubu Sistemi

Duffy sisteminde, Fya ve Fyb olmak üzere iki allelik antijen geni bulunmaktadır. Duffy sistemine ait antijenlerin sıklığı, Beyaz ve Siyah Irklar'da belirgin farklılık göstermektedir. Beyaz Irk'ta, fenotipik olarak Fy (a+b-), Fy (a+b+), Fy (a-b+) görülürken sadece Siyah Irk'ta, Fy (a-b-) fenotipi ile karşılaşmaktadır. Fy (a-b-) fenotipine sahip kişilerin eritrositleri, sıtma etkenlerinden Plasmodium vivax (P. vivax)'ın enfeksiyon oluşturmaya dirençlidir. Bu durum, Fy (a-b-) fenotipine sahip kişilerde P. vivax'ın endemik olduğu bölgelerde selektif bir avantaj sağlamaktadır (Bilgen 2005).

Duffy sistemi antikorları genellikle IgG yapıdadır. Anti Fya, nadir görülen Anti Fyb'ye göre daha yaygın saptanan bir antikor olup, hem HTR hemde YDHH'ye sebep olabilmektedir.

2.1.5. Kidd Kan Grubu Sistemi

Kidd sistemi, Jka ve Jkb olmak üzere iki allelik antijen geni bulunmaktadır. Anti Jka ve Anti Jkb, IgG veya IgM yapıda görülmektedir. Şiddetli HTR'ye sebep olduklarından Kidd sistem antikorları tehlikelidir. Düşük plazma düzeyi eğiliminden dolayı sıklıkla saptanamayıp, yaygın olarak geç tip HTR'ye yol açmaktadır (Heper ve Uluhan 2018).

2.1.6. Lewis Kan Grubu Sistemi

Lewis kan grubu antijenleri, karbonhidrat yapıdadırlar. Bu antijenler ter bezleri, tükürük bezleri, gastrointestinal sistemin bir çok dokusunda da bulunmaktadır. Lewis sisteminin antikorları, Anti-Lea ve Anti-Leb doğal antikorlar olup, IgM yapısındadırlar. Anti-Lea'ya bağlı HTR bildirilmiştir ancak IgM yapılarından dolayı plasentaya geçemedikleri için YDHH oluşturamamaktadırlar (Ramsey, Wolford, Boczkowski, Cornell, Larson and Starzl 1987).

2.1.7. MNS Kan Grubu Sistemi

MNS kan grubu sistemi, 46 antijenden oluşan karmaşık bir sistemdir. Yaygın görülen antijenler M, N, S, s antijenleridir. M antijeni, N antijeninin karşıt antijen çiftiyken, S de s antijeninin karşıt antijen çiftidir. Anti-M ve Anti-N antikorları, IgM yapıda antikorlarken Anti-S ve Anti-s antikorları, IgG yapıdadırlar. Çoğu Anti-M ve Anti-N, 37°C'de aktif olmadıkları için klinik olarak önem taşımamaktadır. Anti-S ve Anti-s 37°C'de aktiftirler. Reaksiyon gelişmesi durumunda YDHH'ye ve HTR'ye yol açmaktadırlar (Heper ve Kumaş 2012).

2.2. İMMÜNOHEMATOLOJİK TESTLER

Kan bankacılığının temelini oluşturan bu testler; kan grubu saptanması (ABO-Rh), antiglobulin testler (direkt coombs, indirekt coombs, cross match, antikor tarama-tanımlama) olmak üzere, iki ana başlık altında incelenmektedir. Bu testler serolojide, antijen-antikor ilişkisine dayalı hemagglütinasyon yöntemi prensibine göre çalışılıp yorumlanmaktadır.

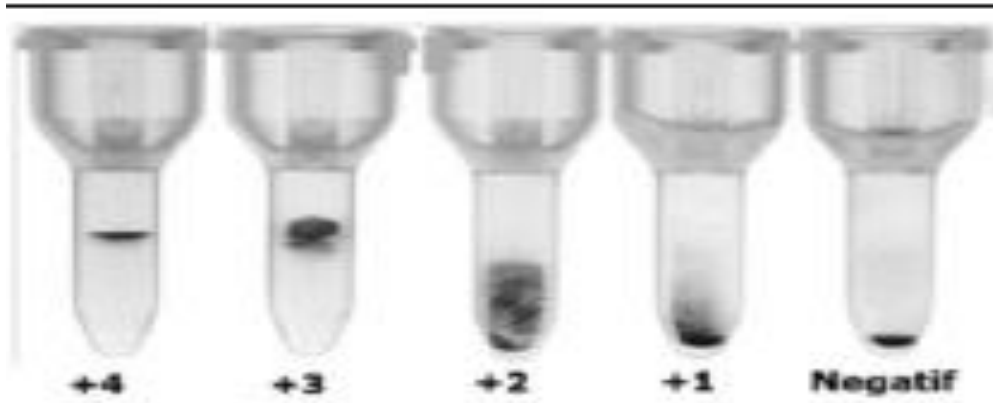
2.2.1. Hemaglütinasyon

Hem (kan), aglütinasyon (kümelenme) sözcüklerinden oluşan hemaglütinasyon, kanın kümelenmesi demektir. Eritrositlerin yüzeyindeki antijenler, kendine özgü antikorlar ile birleşip kümelenme oluşturarak çökeltme gerçekleştirirler. Hemaglütinasyon reaksiyonu iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama, antikorların eritrositlere tutunması, ikincisi aşama ise, antikorlarla kaplı eritrositlerin birbirine tutunmasıdır.

Hemaglütinasyonu etkileyen fiziksel ve eritrositlere özgü nedenlere bağlı faktörler bulunmaktadır. Fiziksel koşullara bağlı faktörler, inkübasyon ısısı (ortam ısısı antikorları antijenlere bağlanmasını etkiler. IgM tipi antikorlar, 4-27°C'de aktive olurken IgG tipi antikorlar, 30-37°C'de aktifleşirler), inkübasyon süresi, santrifüj hızı-süresi (hücreler arası mesafeyi kısaltıp aglütinasyonu kolaylaştırır) ve ortamdır (ph, LISS solüsyonu). Eritrositlere özgü faktörler, yüzey antijen tipi-sayısı-lokalizasyonu-immünojenitesi (yüzeyde antijenik yapının çokluğu aglütinasyonu kolaylaştırır), homozigot yada heterozigot bulunması, serum içeriği, antikorların yapı ve türleri ve zeta potansiyeldir (Us 2016).

Zeta potansiyel; Serum fizyolojik (SF) içerisinde süspansiyon yapılan eritrositler, birbirlerine 25 nm uzaklıkta dururlar. Bu uzaklık, eritrositlerin yüzeylerindeki negatif elektriksel yük sebebiyle birbirlerini itmesi sonucu oluşmaktadır. Eritrositlerin yüzeylerindeki negatif yükün derecesi, zeta potansiyel olarak ifade edilmektedir (http://kmt.d.org.tr/pdf/5_2_08_Kan_Grubunun_Saptanmasi.pdf Erişim tarihi: 18 Aralık 2019).

Kan bankasında hemaglütinasyon reaksiyonu; lam yöntemi, tüp yöntemi, jel santrifügasyon yöntemi ve mikropak yöntemi olmak üzere 4 farklı metotla gözlemlenebilmektedir. En yaygın kullanılan yöntem, jel santrifügasyon yöntemidir (Şekil 1). Jel santrifügasyon yönteminde aglütine olmayan eritrositler, santrifüj işlemi sırasında jel tabakasını geçerek mikro kuyucuğun alt kısmında çöker. Aglütine olmuş eritrositler ise jel tabakasının üst bölümünde kümeler oluşturur. Oluşan hemaglütinasyonlar Tablo 4'e göre değerlendirilip yorumlanmaktadır (Heper ve Uluhan 2018).



Şekil 1. Jel santrifügasyon (kolon aglütinasyon) yönteminde aglütinasyon

Tablo 4. Hemaglütinasyon reaksiyonu derecelendirilmesi (Heper ve Uluhan 2018)

Aglütinasyon	Değerlendirme
++++	Bir tek büyük küme, serbest hücre yok
+++	Birkaç büyük küme, serbest hücre yok
++	Çok sayıda büyük ve küçük küme, serbest hücre yok
+	Çok sayıda küçük küme, zeminde serbest hücre var
Mikroaglütinasyon	Makroskobik negatif, mikroskobik bazı alanlar 6-8 hücreli kümeli
Şüpheli	Makroskobik negatif, çok nadir mikroskobik 6-8 hücreli küme
Rulo Oluşumu	Mikroskobik olarak kümeler para dizisi şeklinde
Negatif	Makroskobik ve mikroskobik küme yok
Çift Popülasyon (Mixed Field)	Çok sayıda büyük ve küçük küme, zeminde serbest eritrosit var

2.2.2. Kan Grubu Saptanması (ABO-Rh)

ABO kan grubu sonucu forward (direkt), reverse (karşıt) gruplama olmak üzere iki test ile çalışılmaktadır. Bu iki testin sonu birbiri ile uyumlu, birbirlerini teyit eder nitelikte olmalıdır.

ABO forward gruplama; bilinen reaktif antikorları (anti-A, anti-B, anti-A,B) kullanarak, hasta veya bağışçının eritrositlerinin yüzey antijenlerini belirleme işlemidir. Eritrositlerin, sahip olduğu ABO antijen tipini belirlemede kullanılmaktadır. Bu testte, anti-A ve anti-B anti serumları ile kişinin eritrosit hücreleri karşılaştırılır (Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016).

ABO reverse gruplama; Kan grubu bilinen reaktif eritrositleri kullanarak hastanın serumunda bulunan ABO antikorlarını saptama işlemidir. Alıcı serumu ile hazır olarak bulunan, eritrosit hücreleri A1 ve B hücreleri karşılaştırılır (http://www.kmttd.org.tr/pdf/kan_gruplarinin_saptanmasi.pdf Erişim Tarihi 18 Aralık 2019).

Doğal antikorların gelişimi, 6 aydan sonra gerçekleştiği için 0-6 ay arası çocuklarda reverse tiplendirmeye daha dikkat edilmelidir. Yenidoğanların plazmasındaki antikorlar genellikle anneden geçen antikorlar olduğundan, yenidoğanda reverse gruplama da bebeğin kan grubu tespit edilememektedir. Bu yüzden, yenidoğana transfüzyon yapılacağı zaman, seçilecek kan ürünü annenin antikorlarına göre seçilmelidir (Altındış 2019).

Rh kan grubu, hemaglutinasyon yöntemlerinin 4'ü ile de bakılabilmektedir. Tüp yönteminde bakılırken, işaretlenmiş test tüpünün içine bir damla anti-D serumu damlatılır. Kontrol yazılmış ikinci tüpün içine, uygun kontrol ajanından bir damla damlatılır. Her tüpe, test edilecek %2-5'lik eritrosit süspansiyonundan birer damla damlatılır. Üreticinin önerdiği, hız ve zamanda santrifüj edilir. Anti-D tüpündeki aglutinasyon $\geq 2+$ ve kontrol tüpünde reaksiyon olmaması, geçerli bir test oluşturmakta olup test edilen eritrositlerin, Rh D pozitif olduğunu gösterir. Hem anti-D hem de kontrol tüplerinde aglutinasyon olmaması negatif test sonucudur. Bu durumda hasta örneği, D negatif olarak gözükse de, bağışçı örneklerinde mutlaka D antijeninin zayıf varyasyonlarını tespit etmek adına zayıf D testi yapılmalıdır (Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016).

2.2.3. Antiglobülin Testler

IgG antikorları, inkomplet (tam olmayan) antikorlardır. Ortamda eritrosit antijenlerine karşı oluşan IgG antikoruna olmasına rağmen, inkomplet yapıda olduklarından

aglutinasyon yapabilme yetenekleri düşüktür. Bu durumun çözümü için antiglobülin testler kullanılmaktadır. Antiglobülin testleri eritrosit yüzeyindeki yada serumdaki antikorların, Anti-human globülin (AHG) kullanılarak aglutinasyon reaksiyonu gerçekleştiren yöntemlerdir. AHG, inkomplet yapıdaki IgG antikorları arası köprü vazifesi görerek aglutinasyonun gerçekleşmesini sağlamaktadır (Altındış 2019, <https://www.klimud.org/public/uploads/dosya/1354719420.pdf> Erişim tarihi 18 Aralık 2019).

Direkt antiglobülin testi (DAT), eritrosit yüzeylerinde bağlı bulunan antikorların saptanmasında kullanılır. Bu amaçla hastadan alınan eritrositler, serum fizyolojik ile yıkanır, üzerine direkt olarak AHG eklenir ve aglutinasyon durumu değerlendirilir. DAT pozitif olduğu durumlarda, kişinin hastalık öyküsü (otoimmün hemolitik anemi), ilaç kullanma durumu (ilaca bağlı hemoliz) ve transfüzyon öyküsü (alloimmünizasyon) araştırılmalıdır (Us 2016).

İndirekt antiglobülin testinde (IAT) ise, serumda eritrositlere karşı oluşturulmuş, serbest antikorların varlığını araştırmak için kullanılmaktadır. Bu yöntemde hasta serumu, test edilecek eritrosit süspansiyonu ile karşılaştırılır, inkübasyon ve yıkama sonrası AHG eklenir, hücreler santrifüj edilerek aglutinasyon değerlendirilir (Us 2016).

Cross match (CM) testi, transfüzyon anında oluşabilecek, antijen-antikor reaksiyonunun, transfüzyon gerçekleştirilmeden önce yapılan bir ön denemesidir. ABO ve Rh kan grubu sistemine uygun, antikor tarama testi negatif sonuçlarırsa CM testi yapılmaya başlanır. Majör CM ve minör CM olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır. Majör CM testinde, alıcının serumunda transfüze edilecek eritrositlere karşı antikor varlığına bakılmaktadır. Minör CM testinde ise transfüze edilecek kan ürününde alıcının eritrositlerine karşı antikor varlığı araştırılmaktadır. Ancak günümüzde minör CM yerine majör CM testi kullanılmaktadır (Küçük 2019).

Antikor tarama testi, eritrosit antijenlerine karşı gelişen antikorların tespit edilmesi amacıyla yapılmaktadır. Test de hasta serumunun, klinik olarak önemli ticari 'O' kan grubundan eritrosit hücrelerini taşıyan, test hücreleri ile inkübasyon sonrası IgG tipi antikorları tayin edilmektedir. İnkübasyon 37°C'de ve AHG ile gerçekleştirildiğinden klinik önemi olan tüm antikorların saptanması mümkündür. Antikor tarama testinde

pozitif sonuç görülmesi durumunda, antikor tanımlama testi yapılmalıdır (Altındış 2019).

Antikor tanımlama testi, antikor tarama testiyle tespit edilen antikorların tanımlanması ve klinik öneminin belirlenmesi amacıyla yapılan testtir. Testte antijenleri belirli, en az 11 farklı hücreden oluşan bir tanımlama paneli kullanılmaktadır. Kullanılan tanımlama paneli ile şu antijenlere karşı antikorlar tanımlanabilmelidir: C, c, D, E, e, M, N, S, s, K, k, Fya, Fyb, Jka, Jkb (Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016).

2.3. TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Kan transfüzyonu, hastanede yatan hastalarda en sık uygulanan tedavi yöntemidir; yatan hastaların yaklaşık %15'i kaldıkları süre boyunca kan bileşenleri almaktadır. Transfüzyon reaksiyonları, kan transfüzyonu sırasında yada sonrasında en sık görülen advers olaydır ve 100 transfüzyondan birinde görülmektedir. Bir transfüzyon reaksiyonu, hasta için nadiren de olsa ölüm gibi ciddi sonuçlara sebep olmakla birlikte sağlık sisteminde ekstra maliyet yüküne yol açmaktadır. Bu nedenle transfüzyon reaksiyonları hekimler, hemşireler ve transfüzyon merkezi çalışanları tarafından iyi bilinmesi gerekmektedir (Delaney, Wendel, Bercovitz, Cid, Cohn, Dunbar, Apelseth, Popovsky, Stanworth, Tinmouth, Watering, Waters, Yazer and Ziman 2016).

Transfüzyon reaksiyonları, immünolojik ve immünolojik olmayan reaksiyonlar olarak iki temel başlık altında incelenmektedir. İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları, akut (erken) ve geç transfüzyon reaksiyonları olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut immün transfüzyon reaksiyonları; akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR), febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR), alerjik transfüzyon reaksiyonu ve transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) dır. Geç immün transfüzyon reaksiyonları; geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR), transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (Tİ-GVHH), post transfüzyon purpuradır. İmmünolojik olmayan transfüzyon reaksiyonları; septik reaksiyonlar, hipotansif reaksiyonlar, nonimmün hemoliz, transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi, transfüzyon ilişkili hipotermi/hiperkalemi/hipokalemi/hipokalsemi, transfüzyonla ilişkili asit baz dengesi bozuklukları ve hemosiderozisdir (Heper ve Uluhan 2018).

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR), kan ürünü transfüzyonlarının nadiren de olsa potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonudur. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, alıcı antikorları tarafından, uyumsuz donör eritrosit hücrelerin, bağışıklık aracılı yıkımından kaynaklanır ve intravasküler veya ekstravasküler olarak ortaya çıkabilmektedir. Akut reaksiyonlar, transfüzyondan sonraki 24 saat içinde meydana gelir. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu, görünüşte uyumlu kanın, ilk transfüzyonundan yaklaşık 7 ila 10 gün sonra, alıcının daha önce maruz kaldığı bir donör antijenine karşı bağışıklık tepkisi ile donör eritrosit hücrelerinin, imha edilmesiyle meydana gelmektedir. HTR'ler titreme, ateş, sırt veya yan ağrısı, hipotansiyon, böbrek yetmezliği ve yaygın olarak yayılan intravasküler pıhtılaşma ile kendini gösterir. HTR, az miktarda transfüzyonla bile gerçekleşmektedir fakat ağır klinik tablo 200 ml'den fazla kan alan bireylerde görülmektedir. HTR'yi önlemek için, kan grubu tayini, çapraz karşılaştırma ve uygunluk testleri eksiksiz bir şekilde yapılmalı, transfüzyon öncesi hasta bilgileri ve kan ürünü üzerindeki bilgiler, çoklu kontroller ile bakılıp transfüzyon sağlanmalıdır (Osterman and Arora 2017).

Febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonları yaygındır, transfüzyon ataklarının yaklaşık %1'inde görülür. FNHTR, pro-enflamatuar sitokinler veya kan ürününe donör antijeni ile karşılaşan alıcı antikorlar neden olur. Genellikle transfüzyonun başlamasından sonraki ilk 2 saat içinde ortaya çıkar. Reaksiyonlar, klinik olarak 1°C veya daha yüksek bir sıcaklık artışı olarak bulunur ve bu duruma geçici hipertansiyon, titreme eşlik edebilir. Ateş varlığında, transfüzyon derhal durdurulmalı, hasta enfeksiyon veya hemoliz belirtileri açısından yakından değerlendirilmelidir. Trombosit transfüzyonu, trombosit preparatlarındaki hem lökosit antijenleri hem de sitokinlerin daha yüksek konsantrasyonu nedeniyle, diğer kan ürünlerine göre daha yüksek oranda FNHTR'ye sebep olmaktadır. Asetaminofen ve difenhidramin ile premedikasyon, bu FNHTR'leri önlemek için yaygın bir uygulamadır. Ancak literatür, bu premedikasyon uygulamasının hastalar için yararlı olup olmadığı konusunda tartışmalıdır (Delaney et al 2016).

Alerjik transfüzyon reaksiyonları, kan bileşeni transfüzyonundan 4 saat sonra veya bu süre içerisinde meydana gelir ve en sık trombosit transfüzyonu ile ilişkilidir. Reaksiyona, mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu üzerine salınan histamin neden olur. Alerjik transfüzyon reaksiyonlarının çoğu hafiftir, döküntü, kaşıntı, ürtiker ve

lokalize anjiyoödemdir. En şiddetli reaksiyonlar, tipik olarak bronkospazm, solunum sıkıntısı ve hipotansiyon olarak ortaya çıkan hayatı tehdit eden sistemik reaksiyon ile karakterize anafilaksidir. Hafif alerjik transfüzyon reaksiyonlarında, difenhidramin uygulaması semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Anafilaktik reaksiyonlarda epinefrinin hızlı kas içi uygulamasını gerektirir. Alerjik transfüzyon reaksiyonu öyküsü olan hastalar, sonraki transfüzyonları alırken yakından izlenmelidir. Bu hastalarda, antihistaminikler ile premedikasyon, aşırı süpernatant giderilerek (santrifüj veya yıkama) ünitenin plazma içeriğinin en aza indirilmesi, reaksiyonların şiddetini azaltmaktadır (Delaney et al 2016).

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyonla ilişkili morbidite ve ölümün en yaygın nedenlerinden biridir. Transfüzyondan sonraki ilk 6 saatte ortaya çıkan dispne ve hipoksemi ile birlikte görülür, ancak semptomlar genellikle 1 ila 2 saat içinde başlar ve transfüzyondan 48 saat sonra ortaya çıkabilir. TRALI'da, donör kanındaki lökosit antikorları (anti HLA, anti HNA) hastanın lökositleri ile reaksiyona girerek klinikte kardiyojenik olmayan pulmoner ödem oluşturmaktadır. Bu duruma sebep olan kan bileşeni bağışında bulunan donörler, genellikle hamilelik sırasında duyarlı hale gelen multipar kadınlardır. Plazmadan zengin kan bileşeninin (TDP, trombosit süspansiyonu) transfüzyonunda, TRALI gelişme riski yüksek olduğu için bu ürünlerin transfüzyonu daha dikkatli gerçekleştirilmelidir. TRALI'nın yönetimi öncelikle mekanik müdahale ile solunum desteğinin sağlanması ve hipotansiyon için vazopresörler gibi diğer destekleyici ajanların kullanımını içermektedir. Kortikosteroid kullanımının etkinliği literatürde kanıtlanmamıştır (Delaney et al 2016, Osterman and Arora 2017).

Transfüzyon ile ilişkili graft-versus-host hastalığı (Tİ-GVHH), transfüzyondan sonra meydana gelen, son derece nadir fakat ölümcül bir olaydır. İmmünokompetan lenfositler, bağışıklık sistemi baskılanmış bir alıcıya transfüze edildiğinde, donörün lenfositleri, alıcının dokularına ve kemik iliğine yerleşir, çoğalır ve alıcının dokularını yabancı olarak algılayıp tahrip etmeye başlar. Tİ-GVHH belirti ve semptomları, transfüzyondan 5-10 gün sonra gelişir ve genellikle klinikte, eritematöz makülopapüler döküntü, ateş, karın ağrısı, ishal, mide bulantısı ve kusma belirtileri görülür. Laboratuvar testlerinde pansitopeni, anormal karaciğer fonksiyonu ve elektrolit bozuklukları görülmektedir. Özellikle risk altında olan kişiler, konjenital

immün yetmezlik sendromu olan hastalar, kemik iliği nakli yapılmış hastalar ve Hodgkin lenfoma tanılı hastalardır. Tİ-GVHH'ında etkili tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ancak risk grubu hastalara verilecek kan ürünlerinin ışınlanması literatürde Tİ-GVHH riskini azalttığı bildirilmiştir (Osterman and Arora 2017).

Transfüzyon sonrası purpura, kırmızı kan hücresi veya trombosit transfüzyonundan 5-12 gün sonra gelişen, trombositopeni olarak tanımlanan nadir bir reaksiyondur. Diğer bulgular arasında yaygın purpura, mukoza zarından kanama ve ciddi vakalarda kafa içi kanama ve ölüm sayılabilir. Tanı, trombosit spesifik alloantikörlerin saptanması ile konulur. İntravenöz immünoglobulin, steroidler veya plazma değişimi ile tedavi endikedir. Transfüzyon sonrası purpuranın tekrarının önlenmesi, yıkanmış kırmızı kan hücresi ünitelerinin kullanımı veya HPA uyumlu donörlerden veya otolog transfüzyondan elde edilen trombosit ve kırmızı kan hücresi ünitelerinin kullanımı önerilmektedir (Delaney et al 2016).

Tüm reaksiyon tipleri için ana tedavi stratejisi transfüzyonu durdurmak, intravenöz hattı izotonik salin ile açık tutmak ve hastanın kardiyak, solunum, böbrek fonksiyonlarını destekleyici bakıma başlayıp semptomatik tedavi sağlamaktır (Delaney et al 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamızın etik kurul onayı; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 30.01.2019 tarihli 16214662/050.01.04/12 sayı ile alınmıştır (Ek 1).

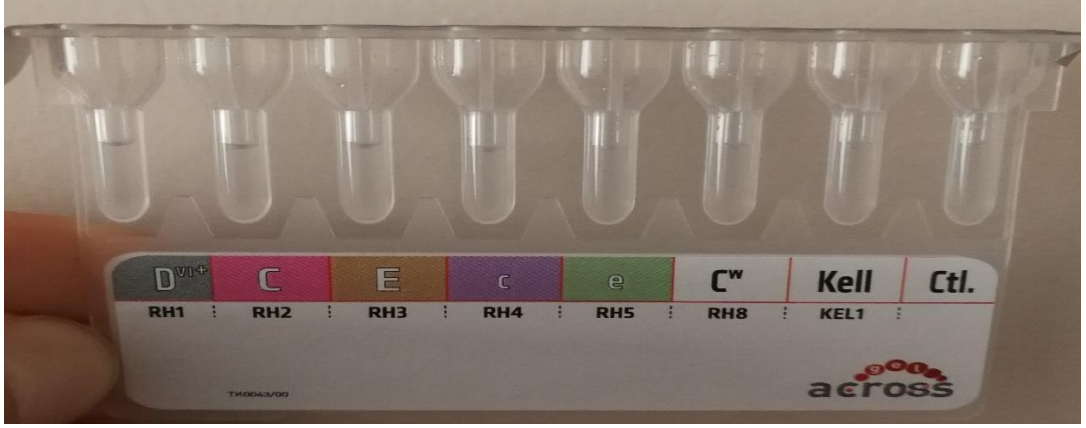
3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma, Ekim 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi (SAÜ EAH) Korucuk kampüsü Transfüzyon Merkezine gelen 100 sağlıklı donör kanında ABO ve Rh sistemi majör alt grup dağılımına ve SAÜ EAH Merkez kampüsü, Onkoloji, Hematoloji ve Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi bölümüne başvuran, en az 3 ve daha fazla eritrosit (RBC) transfüzyonu alma öyküsü olan 50 hastada, gerekli onam formu (Ek 2) doldurulduktan sonra Rh sistemi majör alt grup ve Kell (Kel 1), Lewis (Lea, Leb), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb), MNS (M, N, S, s) sistemi minör alt grupları dağılımına ve IAT ile alloimmünizasyon prevalansına bakılmıştır.

3.3. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI

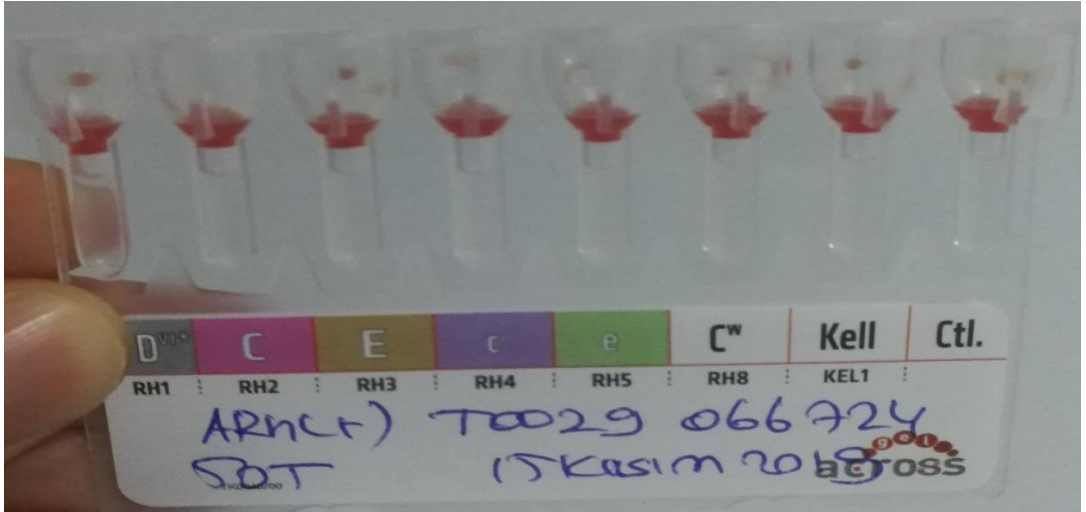
Hasta grubundan alınan örnekler ve sağlıklı donör torba kanlarından alınan örnekler SAÜ EAH Korucuk kampüsü Transfüzyon Merkezinde, Ekim 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında bekletilmeden çalışılmıştır.

Sağlıklı donör torba kanlarında, ABO-Rh majör alt gruplama tayini, RBC antijenlerinin reaktif serum örneklerinde var olan, ilgili antikorlar ile bağlanması sonucu meydana gelen, aglütinasyon reaksiyonlarının jel santrifügasyon yöntemiyle saptanmıştır. Bu amaçla üretilen, hazır Rh majör alt grubu kartı (Across Gel Rh phenotyping with Kell, Dia Pro) kullanılmıştır. Bu kart, IgM insan kaynaklı antikor karışımı içeren, Dv₁ (+), C, E, c, e, Cw, Kell ve Ctl son kontrol kuyucuğu ile 8 mikro kuyucuktan oluşmaktadır. İlk 6 kuyucukta Rh alt grup antikorları bulunurken, 7. kuyucukta Kell sisteminin en güçlü immünojenitesine sahip olan Kel 1 antikorunu bulmaktadır. Kontrol kuyucuğu olan Ctl bölümünde, negatif kontrol olarak kullanılmak üzere, sadece antikor içermeyen boncuklar yer almaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Rh majör alt kan grup kartı (Across Gel-Dia Pro, Türkiye)

Bu kartdaki kuyucuklara, üretici firmanın direktifleri doğrultusunda, 0.5 ml LISS solüsyonuna, 10 mikrolitre (μL) donör eritrositi ilave edilerek %5'lik eritrosit süspansiyonu hazırlanmış, her bir kuyucuğa 25 μL pipetlenerek (Şekil 3) 990 rpm'de, 9 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra reaksiyonlar değerlendirilip yorumlanmıştır.



Şekil 3. RBC süspansiyonu pipetlenmiş (santrifüj öncesi) Rh majör alt kan grup kartı

Hasta grubunda, Rh majör alt gruplama ve Kell sistemi alt gruplama tayini, donör kanlarındaki gibi Rh majör alt grubu hazır kartı (Across Gel Rh phenotyping with Kell, Dia Pro) kullanılarak saptanmıştır. 0.5 ml LISS solüsyonuna hasta eritrositinden, 10 mikrolitre (μL) pipetlenerek, %5'lik eritrosit süspansiyonu hazırlanmış ve her kuyucuğa, 25 μL pipetlenerek, 990 rpm'de, 9 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra reaksiyonlar değerlendirilip yorumlanmıştır. Jel sisteminin üstünde gözlenen

kümeleşme durumu, pozitiflik olarak değerlendirilirken, mikro kuyucuğun alt kısmında oluşan kümeleşme görüntüsü, negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir. Mikro kuyucukların hem üst kısmında hem alt kısmında görülen kümeleşme görüntüsü (çift bant) ise çift popülasyon olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. C (Rh 2) kuyucuğu (santrifüj sonrası) çift popülasyon durumu

Lewis, MNS, Duffy, Kidd sistemi tayini için Across Gel Neutral-AHG (IgG+C3d) hazır kartı ile birlikte monoklonal; Anti-S, Anti-s, Anti-Lea, Anti-Leb, poliklonal; Anti-M, Anti-Fya, Anti-Fyb, Anti-Jka ve Albaklon Anti-Jkb, Lektin Anti-N antikorları kullanılmıştır (Şekil 5, Şekil 6). Across Gel Neutral-AHG kartı, Neutral bölümü, nötral jel bulunan 4 mikro kuyucuktan oluşmaktadır. AHG (IgG+C3d) bölümü ise, monoklonal Anti C3d (fare kaynaklı IgM) ve poliklonal tavşan kaynaklı IgG içeren 4 mikro kuyucuktan oluşmaktadır (Şekil 6).



Şekil 5. Lewis – MNS sistemi hazır antikorları (Lorne Lab, Birleşik Krallık)



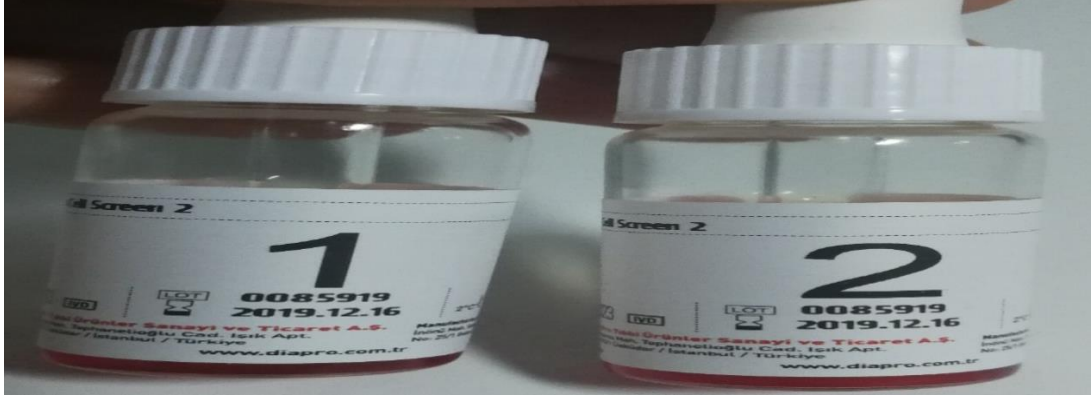
Şekil 6. Duffy - Kidd sistemi hazır antikorları (Lorne Lab, Birleşik Krallık)



Şekil 7. Neutral-AHG li minör alt kan grup kartı (Across Gel-Dia Pro, Türkiye)

Neutral-AHG kartının her kuyucuğuna, hasta eritrositinden 10 µL pipetleyerek, LISS li %1'lik eritrosit süspansiyonu hazırlanıp, 25 µL pipetlenir. Kartın neutral bölümüne sırayla Anti-Lea, Anti-Leb ve Anti-N antikorlarından 25 µL, AHG li bölüme de sırayla Anti-Fya, Anti-Fyb, Anti-Jka, Anti-Jkb antikorlarından 25 µL damlatılır. Neutral-AHG kartındaki kuyucuklu alan yeterli olmadığı için AHG içerikli ayrı karta, aynı şekilde hazırlanmış %1'lik eritrosit süspansiyonundan 25 µL pipetlenir ve sırayla Anti-S ve Anti-s antikorlarından 25 µL damlatılır. Hazırlanan kartlar 37°C'de 15 dakika inkübasyon sonrası, 990 rpm'de 9 dakika süreyle santrifüj edilip reaksiyonlar değerlendirilmiştir. Anti-M antikorunun inkübasyon ısısının farklı olmasından dolayı, ayrı neutral kartta aynı şekilde hazırlanmış %1'lik eritrosit süspansiyonundan 25 µL pipetlenir ve Anti-M antikorundan 25 µL damlatılır 2-4°C'de 15 dakika inkübasyon sonrası 990 rpm'de 9 dakika süreyle santrifüj edilip reaksiyonlar değerlendirilmiştir.

Hasta grubunda IAT, hasta serumu ile üretici firma tarafından hazırlanmış klinik önemi yüksek, hazır antijenlerin AHG içeren kuyucukta, jel santrifügaston yöntemiyle çalışılmıştır. Bu testde Across Gel AHG (IgG+C3d) kartıyla birlikte Across Cell Screen 2 hücreleri kullanılmıştır (Şekil 8). Across Cell Screen 2 hücrelerinin içeriği klinik olarak önemli antikorların tespit edilmesi amacıyla, O kan grubu insan eritrositlerini içermektedir.



Şekil 8. IAT hücreleri (Across Gel-Dia Pro, Türkiye)

IAT, AHG kartının iki kuyucuğuna hastanın serumu, 25 µL pipetlenir ve bu kuyucuklara 50 µL test hücrelerinden ilave edilerek 37°C’de 15 dakika inkübasyon sonrasında 990 rpm’de 9 dakika süreyle santrifüj edilip reaksiyonlar değerlendirilmiştir. Jel sisteminin üstünde gözlenen kümeleşme durumu, pozitiflik olarak değerlendirilirken mikro kuyucuğun alt kısmında oluşan kümeleşme görüntüsü, negatiflik olarak değerlendirilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. AHG Kartında (santrifüj sonrası) IAT negatif sonuç görüntüsü

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında olan, 100 sağlıklı donörün ABO Sistemi kan grubu sonuçlarına bakıldığında, 33 kişinin (%33) A, 15 kişinin (%15) B, 17 kişinin (%17) AB ve 35 kişinin (%35) O grubuna sahip olduğu saptanmıştır. Donörlerin, Rh majör alt grup sistemine göre dağılımı; %75'i Dv₁ (+) (Rh 1), %60'ı C (Rh 2), %33'ü E (Rh 3), %85'i c (Rh 4), %99'u e (Rh 5) antijenleri pozitif olduğu görülmüştür. Ayrıca hiçbir donörde Cw antijenine karşı pozitiflik gözlenmemiştir. Kell sistemi antijeni, Kel 1'e karşı pozitiflik oranı %8 olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Donörlerin ABO ve Rh majör alt kan gruplarına göre dağılımı

RBC Antijenleri	Sayı (n)
	Pozitif (+)
ABO Sistemi	
A	33
B	15
AB	17
O	35
Rh Sistemi	
Dv ₁ (+) (Rh 1)	75
C (Rh 2)	60
E (Rh 3)	33
c (Rh 4)	85
e (Rh 5)	99
Cw (Rh 8)	0
Kell Sistemi	
Kell (Kel 1)	8

Hasta grubunun, cinsiyet dağılımı Tablo 6’da verilmiştir. Yaş gruplarına göre dağılım, 0-18 yaş, 19-65 yaş ve 65 yaş üstü olmak üzere 3 grup altında incelenmiş olup, dağılımı yine Tablo 6’da gösterilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalamasının, 47.9 ± 7.8 olduğu saptanmıştır.

Tablo 6. Hasta grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	18	36
Erkek	32	64
Yaş		
0-18	13	26
19-65	19	38
65>	18	36
Total	50	100

Hasta grubu tanı öyküsüne göre, hematolojik hastalığı ve onkolojik hastalığı olanlar şeklinde 2 grup olarak incelenmiştir (Tablo 7). Hematolojik hastalıklardan, Yaygın Non Hodgkin Lenfoma tanılı %16, Akut Myeloid Lösemi tanılı %10, Anemi tanılı %8, B Hücreli Lenfoma ve Multipl Myelom tanılı %6, Myelodisplastik Sendrom ve Talasemi tanılı %4, Trombositopenik Purpura ve Herediter Sferositoz tanılı %2 hasta grubuyla çalışılmıştır. Onkolojik hastalıklardan, Kolon Malign Neoplazm tanılı %10, Mide Malign Neoplazm tanılı %8, Akciğer ve Meme Malign Neoplazm tanılı %6, Prostat Malign Neoplazm tanılı %4, Pankreas, Hepatosellüler Karsinom, Böbrek ve Beyin Malign Neoplazm tanılı %2 hasta grubuyla çalışılmıştır. Hematolojik hastalıklardan, en çok Yaygın Non Hodgkin Lenfoma tanısı alan hasta olduğu, onkolojik hastalıklardan da en çok Kolon Malign Neoplazm tanısı almış, hasta grubuyla çalışıldığı saptanmıştır.

Tablo 7. Tanılarına göre hasta gruplarının dağılımı

Tanı Grubu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hematolojik Hastalık	29	58
Onkolojik Hastalık	21	42
Total	50	100

Hasta grubunun RBC transfüzyonu alma öyküsüne göre dağılımı, 3-6 ünite, 7-10 ünite, 11-15 ünite ve 15 ünite üstü alım şeklinde 4 grupta incelenmiştir. RBC transfüzyonunu, 3-6 ünite arası alan 14 hasta, 7-10 ünite arası alan 16 hasta, 11-15 ünite arası alan 12 hasta ve 15 üstü ünite alan 8 hasta olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta gruplarının transfüzyon öyküsüne göre dağılımı

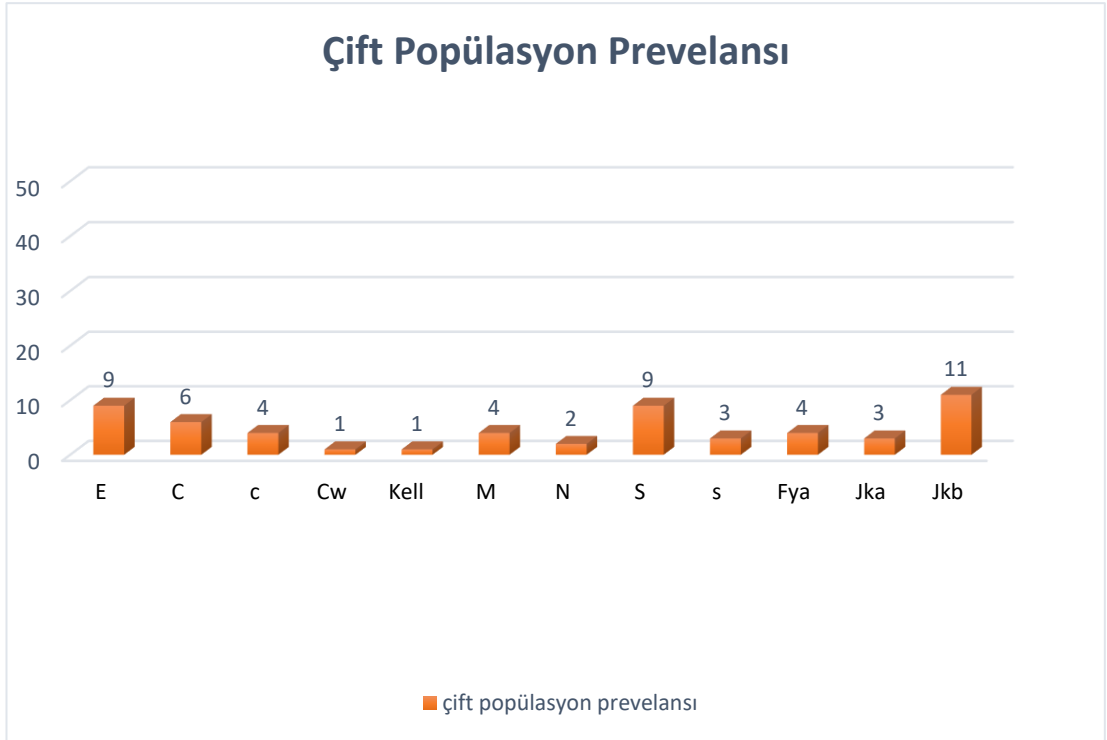
Transfüzyon Sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
3-6	14	28
7-10	16	32
11-15	12	24
15>	8	16
Total	50	100

Hasta grubunda, Rh sistemi kan grubuna göre %22 oranında D (-) sonuç gözlenmiştir. Rh sistemi majör alt gruplarından, C (Rh 2) %20 oranında, E (Rh 3) %68 oranında, c (Rh 4) %16 oranında negatiflik saptanmış olup e (Rh5)'de negatiflik gözlenmemiştir. Tüm hastalarda Cw antijeni negatifliği %98 gözlenmiştir. Kell sistemi antijeni olan Kel 1 negatiflik oranı, %96'dır. Lewis sistemi antijeni olan Lea %86 oranında, Leb %2 oranında negatiflik görülmüştür. MNS sisteminde en yüksek negatiflik %36 oranla S antijeninde, Duffy sisteminde en yüksek negatiflik %34 oranla Fyb antijeninde, Kidd sisteminde ise en yüksek negatiflik %24 oranla Jka antijeninde saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunun majör-minör alt kan gruplarına göre dağılımı

RBC Antijenleri	Sayı (n)		Yüzde (%)	
	Negatif (-)	Çift Popülasyon (DP)	Negatif (-)	Çift Popülasyon (DP)
Rh Sistemi				
Dv1 (+) (Rh 1)	11	-	22	-
C (Rh 2)	10	6	20	12
E (Rh 3)	34	9	68	18
c (Rh 4)	8	4	16	8
e (Rh 5)	-	-	-	-
Cw (Rh 8)	49	1	98	2
Kell Sistemi				
Kell (Kel 1)	48	1	96	2
Lewis Sistemi				
Lea	43	-	86	-
Leb	1	-	2	-
MNS Sistemi				
M	7	4	14	8
N	9	2	18	4
S	18	9	36	18
s	4	3	8	6
Duffy Sistemi				
Fya	8	4	16	8
Fyb	17	-	34	-
Kidd Sistemi				
Jka	12	3	24	6
Jkb	16	11	32	22

Hasta grubundan 26 hastada, Rh (E, C, c, Cw), Kell (Kel 1), MNS (M, N, S, s), Duffy (Fya) ve Kidd (Jka, Jkb) sistemlerinde çift popülasyon görülmüştür. Rh sistemi alt gruplarından, en çok E (Rh 3) antijeninde %18 oranında, Kell sistemi antijeni Kel 1’de %2 oranında, MNS sisteminde en çok S antijeninde %18 oranında, Duffy sisteminde en çok Fya antijeninde %8 oranında ve Kidd sisteminde en çok Jkb antijeninde %22 oranında çift popülasyon saptanmıştır. Hiçbir hastada, Lewis sistemi antijenlerine karşı çift popülasyon gözlenmemiştir (Şekil 10). Çift popülasyon durumu en çok 65 yaş ve üstü hastalarda gözlenmiş olup %48 oranında görülmüştür (Tablo 10). Çift popülasyon görülen hastaların transfüzyon alma sayısına göre dağılımı Tablo 11’de verilmiştir.



Şekil 10. Çalışmamıza göre çift popülasyon prevelansı

Tablo 10. Çift popülasyon durumunun yaşa göre dağılımı

Yaş	Çift Popülasyon (%)
0-18	20
19-65	32
65>	48

Tablo 11. Çift popülasyon görülen hastaların transfüzyon alma sayılarına göre dağılımı

Transfüzyon Sayısı	Çift Popülasyon Görülen Hasta Sayısı (n)
3-6	8
7-10	8
11-15	5
15>	5

Hasta grubunda, alloimmünizasyon prevalansını belirlemek amacıyla baktığımız IAT sonucu tüm hastalarda negatif gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

RBC antijenlerine karşı gelişen alloimmünizasyon, kan donörleri ve alıcıları arasındaki antijenlerin genetik çeşitliliği nedeniyle oluşmaktadır. IgG alloantikörlerinin gelişimini tetikleyen, klinik olarak önemli antijenlerin bazıları, Rhesus (Rh), Kell (Kel 1), Lewis (Lea, Leb), MNS (M, N, S, s), Duffy (Fya, Fyb) ve Kidd (Jka, Jkb) sistemlerini içermektedir. Bu antijenlerin dağılım profilinin oluşturulması, özellikle çoklu transfüzyona maruz kalan kişilerde, alloantikör oluşum oranını düşürerek, transfüzyona bağlı gelişecek hemolitik reaksiyonların oluşumunu engelleyip transfüzyon güvenliğini arttırmaktadır (Pessoni, Ferreira, Silva and Alcântara 2018).

Doğu Marmara/Batı Karadeniz bölgemizde kan donörlerinde, ABO ve Rh subgrup profilinin çıkarılması amacıyla 100 donör kanı incelenmiştir. ABO sistemine göre donörlerin, %33'ü A, %15'i B, %17'si AB ve %35'i O grubuna aittir. Rh sisteminde donörlerin %75'i Dv₁ (+), %25'i D (-)' tir.

Dünya genelinde, A, O, B ve AB kan gruplarının dağılım oranı sırasıyla %41, %47, %9 ve %3 olarak bildirilmiştir, bu oran İngiltere'de, %47.78, %46.63, %8.56, %3.04, Amerika'da, %37.10, %46.70, %12.10, %4.10, Kuzey Hindistan'da %23.38, %29.72, %39.92, %9.43, Bulgaristan'da %39.96, %35.80, %16.84, %7.60, Yunanistan'da %48.19, %34.21, %12.04, %5.56 ve ülkemizde %42.84, %32.67, %16.46, %8.03 olarak saptanmıştır (Guyton and Hall 2006, Garatty, Glynn, Mc Entire 2004). Çalışmamızdaki donör grubumuzun B ve O kan grupları ülkemiz ortalamasına yakın iken, A kan grubu daha düşük, AB kan grubu daha yüksek oranda bulunmuştur.

Keramati ve arkadaşlarının İran' da yaptığı çalışmada donörlerin, %37.62'si O, %30.25'i A, %24.36'sı B ve %7.77'si AB grubu olduğu, %90.2'sinin Rh Dv₁ (+) gözlendiği bildirilmiştir (Keramati, Shakibaei, Kheiyyami, Ayatollahi, Badiei, Samavati and Sadeghian 2011). Kumar ve arkadaşlarının Hindistan' da yaptıkları çalışmada kan donörlerinde, %30.29'unun A, %31.68'inin B, %26.24'ünün O ve %11.7'sinin AB olduğunu, Rh Dv₁ (+) durumunun %93.51 olduğu bildirilmiştir (Kumar, Modak, Ali, Barpanda, Gusain and Roy 2018).

Dv₁ antijeni pozitifliği, Thakral ve arkadaşlarının çalışmasında %93.39, Kahar ve arkadaşlarının çalışmasında %84.34, Shah ve arkadaşlarının çalışmasında ise %96.5

olduğu bildirilmiştir (Thakral, Saluja, Sharma and Marwaha 2010, Kahar and Patel 2014, Shah, Jariwala, Gupte, Sharma, Mishra and Ghosh 2018).

Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda, durum farklılıklar göstermektedir. Zerin ve arkadaşlarının Şanlıurfa’ da yaptığı çalışmada donörlerin, %36.38’inin A grubu, %34.69’unun O grubu, %21.25’inin B grubu, %7.68’inin AB grubu olduğu Rh D_{v1} pozitifliğinin %90.79 saptandığı bildirilmiştir (Zerin, Karakılçık ve Nazlıgül 2004). Menziletoğlu Yıldız’ ın yaptığı çalışmada donörlerin, %38.9’ u A, %37.1’i O, %17’si B ve %6.9’u AB olarak saptandığı, Rh D_{v1} pozitifliğinin %89.9 olarak belirlendiği bildirilmiştir (Menziletoğlu Yıldız 2016). İstanbul ilinde Eren’ in yaptığı çalışmada en fazla kan grubunu, A grubu %43,81 oranla oluştururken, bunu %33,79 oranla O grubu, %15,21 oranla B grubu ve %7,16 oranla AB grubu takip ettiği, donörlerin %87,31’inin Rh D_{v1} (+) olduğu bildirilmiştir (Eren 2019). Çekdemir ve arkadaşlarının Sakarya’ da 2009-2013 yılları arasında retrospektif olarak inceledikleri 13116 donörün %44.3’ü A grubu, %35.7’si O grubu, %12.5’i B grubu ve %7.5’i AB grubu olarak gözlendiği, Rh D_{v1} (+) oranının %84.9 olduğu bildirilmiştir (Çekdemir, Ergenç, Uçar, Çekdemir, Gündüz, Ören, Güçlü, Özcelik, Dirican, Karabay, Öğütlü ve Tamer 2018). Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada donörlerin, %43.8’i A grubu, %31.8’i O grubu, %16.4’ü B grubu ve %8’inin AB grubu olduğu, %87’sinin ise Rh D_{v1} pozitif saptandığı bildirilmiştir (Doğan, Sevimligül, Çelik ve Şencan 2015). Urcan Tapan’ ın yaptığı çalışmada donörlerin %43.8’inin A, %33.5’inin O, %16’sının B ve %7.7’sinin AB olduğu, Rh D_{v1} (+) oranının %87.9 olduğu bildirilmiştir (Urcan Tapan 2019).

Literatüre göre çalışmamız verilerinden A grubu ve Rh D_{v1} (+) oranı daha düşük, B grubu oranları daha yüksek bulunmuş olup AB ve O grubu oranımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Klinik olarak ABO sistemi kan grubundan sonra en immünojen kan grubu sistemleri Rh ve Kell sistemi antijenleridir. Özellikle Rh sisteminde D_{v1}, Kell sisteminde de Kel 1 antijenlerine karşı oluşan alloantikörler HTR’ ye ve YDHH gibi klinik olarak ciddi tabloların oluşmasına sebep olmaktadır (Yanaşık 2018, Bakanay, Öztürk, İleri, İnce, Yavaşoğlu, Akar, Uysal ve Arslan 2013).

Çalışmamızda Rh sisteminin antijenlerinde C (Rh 2) %40, E (Rh 3) %67, c (Rh 4) %15, e (Rh 5) %1 ve Cw (Rh8) %100 oranında negatiflik saptanmıştır. Kell sistemi antijeni Kel 1 negatifliği %92' dir.

Daniel'in 2009 yılında yaptığı çalışmada Rh alt grup antijenlerinin görülme sıklığını Beyaz Irk'ta, Siyah Irk'ta ve Asyalılarda olmak üzere 3 farklı popülasyonda incelemiştir. Dv₁ antijen negatifliği en yüksek Beyaz ırk'ta, C antijen negatifliği en yüksek Siyah Irk'ta, c, E ve e antijen negatifliği en yüksek Asyalılarda olduğu gözlenmiştir (Daniel 2009). Çalışmamız verileri Beyaz Irk'ta görülen oranlarla benzerlik göstermektedir (Tablo 12).

Tablo 12. Farklı popülasyonlarda Rh antijenleri negatiflik oranları (Daniel 2009)

Rh Alt Grup Antijenleri	Çalışmamız Verileri (%)	Beyaz Irk (%)	Siyah Irk (%)	Asyalılar (%)
Dv ₁	25	17	5	-
C	40	32	83	6
c	15	19	1	57
E	67	71	77	64
e	1	2	1	4

Keramati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Rh alt grup antijenlerinden C %24.1, E %70.5 , c %26.1 ve e %2.1 oranında negatiflik saptandığı bildirilmiştir (Keramati et al 2011). Romphruk ve arkadaşlarının Tayland çalışmasında e %3.2, C% 4.5, c %65.6 ve E %67.8 oranında negatiflik gözlemlendiği bildirilmiştir (Romphruk, Butryojantho, Jirasakonpat, Junta, Srichai, Puapairoj and Simtong 2019). Gundrajukuppam ve arkadaşlarının Hindistan' da yaptığı çalışmada e antijeni %1.6, C antijeni %12, c antijeni %45.1 ve E antijeni %81.2 oranında negatif olduğu bildirilmiştir (Gundrajukuppam, Vijaya, Rajendran and Sarella 2016). Makroo ve arkadaşlarının çalışmasında C antijeni %13, c antijeni %42, E antijeni %80 ve e antijeninde %2 negatiflik bildirilmiştir (Makroo, Bhatia, Gupta and Phillip 2013). Thakral ve arkadaşlarının çalışmasında C antijeni %9.85, c antijeni %50.52, E antijeni %81.1 ve e antijeni %1.9 oranında negatiflik bildirilmiştir (Thakral et al 2010). Shah ve

arkadaşlarının çalışmasında Rh alt grup antijenlerinden C %9, c %49.5, E %83.5 ve e %0.5 oranında negatiflik bildirilmiştir (Shah et al 2018).

Görüldüğü üzere literatürde, c ve E antijeni negatifliği daha yaygın görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise, E negatifliği literatürle paralel iken C negatifliği yüksek, c negatifliği ise bildirilen oranlardan düşük çıkmıştır. Doğu Marmara bölgesi için E ve C negatif, eritrosit ürünü temin etmek daha antijenik olduğu bilinen c' den daha önemlidir.

2014 yılında Kahar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve 2010 yılında Thakral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Cw antijeni %100 negatif saptanmıştır (Kahar and Patel 2014, Thakral et al 2010). Bu durum çalışmamız verisi ile benzerlik göstermektedir. Batı Karadeniz'e hizmet veren Düzce Bölge Kan Merkezinin (Kocaeli, Sakarya, Düzce, Bolu, Zonguldak, Karabük, Bartın) bu nedenle tüm eritrosit ürünlerini Cw açısından negatif hazırlaması gerekmektedir.

Türkiye'de kan donörlerinde, Rh alt grupları dağılımı ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma olmaması nedeni ile bulgularımız Türkiye verileri ile karşılaştırılmamaktadır. Çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

Makroo ve arkadaşlarının Hindistan çalışmasında Kel 1 negatifliği %96.5 olduğu, Keramati ve arkadaşları Kel 1 %92 olduğu, Thakral ve arkadaşları Kel 1 negatifliğinin %94.48 olduğu, Shah ve arkadaşları Kel 1 negatifliği %97.5 olduğunu bildirmişlerdir (Makroo et al 2013, Keramati et al 2011, Thakral et al 2010, Shah et al 2018).

Ülkemizde Urcan Tapan' ın çalışmasında Kel 1 negatifliği %95, Kumaş' ın yaptığı çalışmada %93.93 olduğu bildirilmiştir (Urcan Tapan 2019, Kumaş 2008).

Çalışmamızda Kel 1 antijeni negatifliği literatüre göre daha düşük çıkmıştır.

Doğu Marmara/Batı Karadeniz bölgemizde, çoklu kan transfüzyonu almak zorunda olan en az 3 ve üstü RBC transfüzyonu alma öyküsü olan 50 hastada Rh, Kell, Lewis, MNS, Duffy ve Kidd sistemi antijen dağılımı ve IAT, alloimmünizasyon prevalansını belirlenmesi amacıyla bakılmıştır. Hasta grubunun %36'sı kadın, %64'ü erkek olup yaş ortalamasının 47.9 ± 7.8 olduğu gözlenmiştir. Transfüzyon alma sayısına göre, en çok %32 oranla hastalara 7-10 ünite arası transfüzyon yapıldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunun Rh Dv1 (-) oranı %22 'dir. C antijeni %20, E antijeni %68, c antijeni %16 oranında, Cw antijeni %98 oranında negatif saptanmış olup e

antijeninde negatiflik gözlenmemiştir. Kel 1 antijeni %96 oranında negatif bulunmuştur. Lewis sistemi antijenleri sırayla (Lea, Leb) %86, %2 ; MNS sistemi antijenleri sırayla (M, N, S, s) %14, %18, %36, %8 ; Duffy sistemi antijenleri sırayla (Fya, Fyb) %16, %34; Kidd sistemi antijenleri (Jka, Jkb) sırayla %24, %32 oranında negatif saptanmıştır. Majör alt gruplarından Cw, Kel 1 ve E negatif kan vermeye çalışırken, minör alt gruplardan da sırayla Lea, S, Fyb, Jkb negatifliğinin yüksek olması dikkat edilerek transfüzyon yapılmalıdır.

Shah ve arkadaşlarının çoklu transfüzyon alan 112 hasta grubunda yaptığı çalışmada, Rh Dv₁ negatiflik oranı %3.57 olduğu diğer Rh antijenlerinden olan C'de %14.3, E'de %93.7, c'de %34.8 oranında negatiflik bildirilmiştir. e antijeninde negatiflik bildirilmemiştir. Kel 1 antijeni %100 negatiftir. Duffy sistemi antijenleri sırayla (Fya, Fyb) %31.6, %57.9 ; Kidd sistemi antijenleri (Jka, Jkb) sırayla %21.1, %52.6 oranlarında negatif olduğu bildirilmiştir (Shah, Patel, Patel, Patel, Jariwala, Sharma, Mishra and Ghosh 2019). Shah ve arkadaşlarının çalışmasına göre, çalışmamız verilerinden Dv₁, C ve Jka antijeni negatifliği yüksek, Kel 1, E, C, Jkb, Fya ve Fyb antijeni negatiflikleri düşük bulunmuş olup e antijeni negatifliği benzerlik göstermektedir.

Boateng ve arkadaşlarının çalışmasında Dv₁ antijeni %4, C antijeni %63, E antijeni %62 oranında negatif c ve e antijenlerinde de negatiflik bulunmadığı bildirilmiştir. Kel 1 antijeni %100 negatif, Duffy sistemi antijenleri sırayla (Fya, Fyb) %95.7, %96.2; Kidd sistemi antijenleri (Jka, Jkb) sırayla %25, %53; MNS sisteminden S antijeni %61, s antijeni %6 oranında negatif olduğu bildirilmiştir (Boateng, Campbell, Davenport, Osei-Akoto, Hagan, Asamoah and Schonewille 2019). Boateng ve arkadaşlarının çalışmasına göre çalışmamız verilerinden Dv₁, E, c antijeni negatifliği yüksek, Kel 1, C, Fya, Fyb, Jkb, S antijeni negatifliği düşük bulunmuş olup e, Jka ve s antijeni negatifliği benzerlik göstermektedir.

Türkiye' de bu alanda yapılmış çalışma olmayıp, kan majör minör alt grup profilinin çıkarılması literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda Rh sisteminde E antijeninde %18, C'de %12, c'de %8, Cw'de %2; Kell sisteminde Kel 1 antijeni %2; MNS sisteminde M'de %8, N'de %2, S'de %18, s'de %6; Duffy sisteminde Fya'da %8; Kidd sisteminde Jka'da %6, Jkb'de %22 oranında çift popülasyon saptanmıştır. Bu durum yüksek negatiflikte alt gruplara sahip

hastalara, alt grubu tayini yapılmamış torba kanın transfüzyonu sonrası, hastanın negatif antijenlerinin, kan torbasında pozitif olması durumunda laboratuvar sonucu olarak karşımıza çift popülasyon tablosu olarak çıkmaktadır.

Bakanay Öztürk'ün yapmış olduğu çalışmada, çoklu transfüzyon alan hastalarda ABO, Rh sistemine ek Rh alt grup ve Kell sistemi taranarak verilen transfüzyonlar sonucunda hastalarda alloimmünizasyonun %33'ten %2,8'e düştüğü belirtilmiştir (Bakanay Öztürk 2011). Dolayısıyla alt gruplar taranarak yapılacak transfüzyonun, çift popülasyon görülme durumunu da azaltacağı düşünülmektedir.

Çift popülasyon durumu hastanın kemik iliği nakli öyküsüne, ilaç kullanım durumuna ve yakın dönemde yapılan, alt grup uygunsuz transfüzyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Majör-minör antijen durumu negatif hastaya, ilgili antijen pozitif kan verilmesi, verilen eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltmakta ve alloimmünizasyon riskini arttırmaktadır (Bakanay Öztürk 2011).

Çalışmamızda ilginç olarak hiçbir hastada alloimmünizasyon görülmemiştir. Caamaño ve arkadaşlarının da 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada, çoklu transfüzyon almış 4,716 hastanın %1.02'sinde alloimmünizasyon bildirilmiştir (Caamaño, Musante, Contreras, Ulloa, Reyes, Inaipil, Saavedra and Guzmán 2015). Pessoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 1169 hastada %1.71 oranında alloimmünizasyon geliştiği bildirilmiştir (Pessoni et al 2018). Usman ve arkadaşları çoklu transfüzyon alan 800 hastada %3.75 oranında alloimmünizasyon gözlendiğini bildirmiştir (Usman, Moin, Moinuddin, Ahmad, Perveen, Azmi and Usman 2011). Sood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çoklu transfüzyon almış 306 hastada %4.24 oranında alloimmünizasyon geliştiği bildirilmiştir (Sood, Makroo, Riana, Rosamma 2013).

Bu durum, çalışmanın örneklem sayısının artırılarak daha uzun sürede yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir.

Dünyada bazı kan merkezlerinde, alloimmünizasyonu azaltmak adına fenotip uyumlu eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır. Ancak tek başına yapılan fenotip tiplendirmenin, sonuç yorumlanmasının subjektif olması, kullanılan kit, hücre ve anti serumların güvenilirlik değişkenliği, çift popülasyon durumunda yorumlama da güçlük gibi dezavantajlarından dolayı yeterli kalmayacağı, kişilerin DNA'ları kullanılarak PCR temelli genotiplendirme yöntemiyle eritrosit antijenlerinin genotipleri ortaya konabilmektedir. Ancak belirli bir genotipin var olması, o antijenin eritrosit yüzeyinde

bulduğunu garantilememektedir. Bu yüzden moleküler testler, serolojik testlerin tamamlayıcısı olarak görülmeli ve birlikte uygulanmalıdır (Bakanay Öztürk 2011).

Çalışmamızda eritrosit antijenlerinin saptanmasının, sadece serolojik yöntemlerle bakılmış olması araştırmamızın zayıf yönüdür. Ancak moleküler testlerin maliyetinin yüksek olması ve BAP bütçesini aşmasından dolayı kullanılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda çoklu transfüzyon alan hastalarda, lökosit filtreli RBC transfüzyonu sağlanması alloimmünizasyon riskini azalttığı bildirilmiştir (Sood et al 2013, Blumberg, Heal, Gettings 2003).

5.1. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Sağlıklı donör torba kanlarında, ABO Sistemi kan grubundan, %33 A, %15 B, %17 AB ve %35 O grubu olduğu saptanmıştır. Donörlerin, Rh majör alt grup sistemine göre, %75'i Dv1 (+) (Rh 1), %60'ı C (Rh 2), %33'ü E (Rh 3), %85'i c (Rh 4), %99'u e (Rh 5) antijenleri pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca Cw antijenine karşı ise, hiçbir donörde pozitiflik gözlenmemiştir. Kell sistemi antijeni, Kel 1'e karşı pozitiflik oranı %8 bulunmuştur.
- Hasta grubunda, Rh sistemi kan grubuna göre %22 oranında D (-) sonuç gözlenmiştir. Rh sistemi majör alt gruplarından, C (Rh 2) %20 oranında, E (Rh 3) %68 oranında, c (Rh 4) %16 oranında negatiflik saptanmış olup e (Rh5)'de negatiflik gözlenmemiştir. Tüm hastalarda Cw antijeni negatifliği %98 gözlenmiştir. Kell sistemi antijeni olan Kel 1 negatiflik oranı, %96 bulunmuştur.
- Hasta grubunda, diğer kan grubu sistemlerinden Lewis (Lea, Leb), MNS (M, N, S, s), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb) sistemleri antijenleri taranmıştır. Bu sistemlerden sırayla Lewis (Lea, Leb) antijenleri, %86, %2, MNS (M, N, S, s) antijenleri, %14, %18, %36, %8, Duffy (Fya, Fyb) antijenleri, %16, %34, Kidd (Jka, Jkb) antijenleri %24, %32 oranında negatif saptanmıştır.
- Hasta grubunda 25 hastada çift popülasyon saptanmıştır. En çok 65 yaş ve üstü hastalarda %48 oranında çift popülasyon görülmüştür.
- Çift popülasyon, Rh (E, C, c, Cw), Kell (Kel 1), MNS (M, N, S, s), Duffy (Fya) ve Kidd (Jka, Jkb) sistemlerinde gözlenmiştir. Sırayla Rh (E, C, c, Cw), %18, %12, %8, %2; Kell (Kel 1), %2; MNS (M, N, S, s), %8, %2, %18, %6; Duffy (Fya) %8; Kidd (Jka, Jkb) %6, %22 oranında negatiflik bulunmuştur.

- Bu durumun engellenmesi adına transfüzyon öncesi, özellikle en immünojen olan Rh ve Kell sistemi alt gruplarının çalışılması ve Kızılay torba kanlarında alt gruplarının araştırılmış olması önerilmektedir.
- Çalışmamızda alloimmünize hastaya rastlanmamıştır. Bu durum, çalışmanın örneklem sayısı arttırılmış başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir.
- Serolojik testler ile belirlenen RBC antijenlerinin fenotipleri, moleküler testler ile de çalışılıp genotiplemesi yapılarak daha net sonuçlarla ortaya konması önerilmektedir.
- Türkiye’de, özellikle çoklu kan transfüzyonu almak zorunda kalan bireyler için güvenli transfüzyonu sağlanması adına, RBC antijenlerine karşı oluşan alloimmünizasyon ile ilgili çalışmalar yeterli sayıda bulunmayıp arttırılması gereklidir.
- Türkiye’de donör ve çoklu transfüzyon almak zorunda kalan kişilerde, majör minör kan supgrupları fenotip profilinin oluşturulması ile ilgili yeterince çalışmanın olmaması, çalışmamızın özgün yönünü oluşturacak olup literatüre katkı sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

Altındaş M. (2019). Hemovijilans Hemşireliği ve Trnsfüzyon Güvenliği. s.10-25.

Bakanay Öztürk ŞM (2011). Kronik Transfüzyon İhtiyacı Olan Talasemi Hastalarının Kan Grubu Genotiplerinin Belirlenmesi ve Eritrosit Fenotiplendirme Yöntemiyle Karşılaştırılması. A.Ü. Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Ö Arslan).

Bilgen H. (2005). Kan grup antijenleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi No: 44;55-65.

Blumberg N, Heal JM, Gettings KF. (2003). WBC reduction of RBC transfusions is associated with a decreased incidence of RBC alloimmunization. *Transfusion*, 43; 945-952.

Boateng LA, Campbell AD, Davenport RD, Osei-Akoto A, Hagan S, Asamoah A, Schonewille H. (2019). Red blood cell alloimmunization and minor red blood cell antigen phenotypes in transfused Ghanaian patients with sickle cell disease. *Transfusion*, 59(6):2016-2022.

Caamaño J, Musante E, Contreras M, Ulloa H, Reyes C, Inaipil V, Saavedra N, Guzmán N. (2015). Frequency and specificity of red blood cell alloimmunization in Chilean transfused patients. *Transfus Med Hemother*, 42(1):4-7.

Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. (2002). Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: the theoretical and practical implications. *Transfusion*, 42; 684-690.

Çekdemir D, Ergenç H, Uçar A, Çekdemir YE, Gündüz M, Ören AC, Güçlü E, Özçelik Ü, Dirican F, Karabay O, Öğütü A, Tamer A. (2018). Blood groups distributions of donors/patients in a tertiary hospital. *Sakarya Med J*, 8(4):753-758.

Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Hum Genet*. 2009 Dec;126(6):729-42.

Daniels G, Bromilow I. (2010). Essential Guide to Blood Groups Second Edition. Kan Gruplarına Giriş, Kumaş LT, Heper Y, Nobel tıp Kitabevi, 2012.

Daniels G, Hadley A, Green CA. (2003). Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion*, 43;115-116.

Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, Apolseth TO, Popovsky M, Stanworth SJ, Tinmouth A, Van De Watering L, Waters JH, Yazer M, Ziman A. (2016). Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*, 388(10061):2825-2836.

Doğan E, Sevimligül G, Çelik C, Şencan M. (2015). Blood group distribution of donors and patients admitted to the Blood and Transfusion Center of Cumhuriyet University Hospital. *Cumhuriyet Medical Journal*, 37(1):23-29.

Eren C. (2019). İstanbul ilinde ABO ve Rh kan grupları dağılımının analizi. *Dicle Med J*, 46 (2).

Garatty G, Glynn SA, Mc Entire R. (2004). ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion*, 44:703-6.

Gorlin JB, Kelly L. (1994). Alloimmunisation via previous transfusion places female Kpb-negative recipients at risk for having children with clinically significant hemolytic disease of the newborn. *Vox Sanguinis*, 66; 46-48.

Gundrajukuppam DK, Kinnera Vijaya SB, Rajendran A, Sarella JD. (2016). Prevalence of principal Rh blood group antigens in blood donors at the blood bank of a tertiary care hospital in southern India. *J Clin Diagn Res*, 10(5):EC07-10.

Guyton AC, Hall JE. (2006). Blood types; transfusion; tissue and organ transplantation. In *Textbook of Medical Physiology*, 452-3

Heper Y, Uluhan R. (2018). XXI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu. s.85-112.

Kahar MA, Patel RD. (2014). Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in blood donors of south Gujarat, India. *Asian J Transfus Sci*, 8:51–5.

Keramati MR, Shakibaei H, Kheiyami MI, Ayatollahi H, Badiei Z, Samavati M, Sadeghian MH. (2011). Blood group antigens frequencies in the northeast of Iran. *Transfusion and Apheresis Science*, 45:133–136.

Kumar S, Modak PK, Ali SH, Barpanda SK, Gusain VS, Roy R. (2018). A retrospective study: ABO and Rh phenotype blood group distribution among blood donors in H.N.B. Base Hospital, Srinagar, Uttarakhand, India. *J Family Med Prim Care*, 7(1):34-38.

Kumaş LT (2008). Türkiye' de Kell Kan Grubu Sistem Antijenlerinden "K" (Kell) Antijen Sıklığının Saptanması. U.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Bursa, (Danışman: Prof. Dr. O Töre).

Küçük Ö (2019). Kan ve Kan Ürünü Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri ve Maliyetlerini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya (Danışman: Prof. Dr. A Özbek).

Lee S, Russo DC, Reid ME, Redman CM. (2003). Mutations that diminish expression of Kell surface protein and lead to the Kmod RBC phenotype. *Transfusion*, 43; 1121-1125.

Makroo RN, Bhatia A, Gupta R , Phillip J. (2013). Prevalence of Rh, Duffy, Kell, Kidd & MNSs blood group antigens in the Indian blood donor population. *Indian J Med Res*, 137:521-26.

Menziletoğlu Yıldız Ş. (2016). Çukurova bölgesinde ABO ve Rh kan grubu dağılımı. *Cukurova Med J*, 41(4):658-663.

Osterman JL, Arora S. (2017). Blood product transfusions and reactions. *Emerg Med Clin North Am*, 32(3):727-38.

Patel P. (2011). Frequency and distribution of blood groups in blood donors in western Ahmedabad a hospital based study. *Blood*, 202-206.

Pessoni LL, Ferreira MA, Silva JCRD, Alcântara KC. (2018). Red blood cell alloimmunization among hospitalized patients: transfusion reactions and low alloantibody identification rate. *Hematol Transfus Cell Ther*, 40(4):326-331.

Ramsey G, Wolford J, Boczkowski DJ, Cornell FW, Larson P, Starzl TE. (1987). The Lewis blood group system in liver transplantation. *Transplant Proc*. 19(6):4591-4.

Reid ME, Westhoff CM. (2013). Blood group antihens and antibodies. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier; p. 2163-2177.

Romphruk AV, Butryojantho C, Jirasakonpat B, Junta N, Srichai S, Puapairoj C, Simtong P. (2019). Phenotype frequencies of Rh (C, c, E, e), M, Mia and Kidd blood group systems among ethnic Thai blood donors from the north-east of Thailand. *Int J Immunogenet*, 46(3):160-165.

Shah A, Jariwala K, Gupte S, Sharma P, Mishra K, Ghosh K. (2018). Pattern of distribution of 35 red cell antigens in regular voluntary blood donors of South Gujarat, India. *Transfusion and Apheresis Science*, 57(5):672-675.

Shah A, Patel P, Patel K, Patel B, Jariwala K, Sharma P, Mishra K, Ghosh K. (2019). Comparison of serology and molecular detection of common red cell antigens in multitransfused thalassemia major and sickle cell disease patients. *Transfusion and Apheresis Science*, 58: 223-356.

Sood R, Makroo RN, Riana V, Rosamma NL. (2013). Detection of alloimmunization to ensure safer transfusion practice. *Asian J Transfus Sci*, 7(2):135-9.

Taştan A. (1995). Kan grupları ve kan transfüzyonu. ŞEH TIP Bülteni. 11-2.

Thakral B, Saluja K, Sharma RR, Marwaha N. (2010). Phenotype frequencies of blood groups systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in north Indian blood donors. *Transfus Apher Sci*, 43:17–22.

Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi. Ankara: TR0802.15-01/001- Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi; 2016.

Urcan Tapan Y (2019). Deütf Hastanesi’ ne Başvuran Hasta ve Donörlerin ABO ve Kell Kan Grupları ile Rh Subgruplarının Dağılımının İncelenmesi. D.Ü. Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir, (Danışman: Prof. Dr. İ Alacacıoğlu).

Us AD. (2016). Temel İmmünoloji ve Seroloji. s.119-120.

Usman M, Moin S, Moinuddun M, Ahmad S, Perveen R, Azmi MA, Usman S. (2011). Frequency of red cell alloimmunization among patients with transfusion dependent beta thalassemia in Pakistan. *International Journal of Hematology and Oncology*, 29(3):166-169.

Volken T, Crawford RJ, Amar S, Mosimann E, Tschaggelar A, Mansouri Taleghani B. (2017). Blood group distribution in Switzerland a historical comparison. *Transfus Med Hemother*, 44:210-216.

Yanaşık M (2018). Kan Merkezine Başvuran Bağışçılarda Rh D Genotiplerinin Dağılımı. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. F Savran Oğuz).

Zalpuri S, Middelburg RA, Schonewille H, de Vooght KM, le Cessie S, van der Bom JG. (2014). Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. *Transfusion*, 54(2):278–84.


Zerin M, Karakılıç AZ, Nazlıgöl Y. (2004). Şanlıurfa bölgesinde ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı. *Harran Tıp Fak Der*,1(3):15-17.

EKLER

Ek 1. SAÜ Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/01/2019-E.12/19

* BEN F 4 5 6 F Y *

**T.C.**
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.04/12
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 18.01.2019 tarihli ve 12 sayılı başvurunuz.

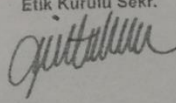
Destekleyicisi olduğunuz "Donörlerde Kan Subgrupları Dağılımı ve Çoklu Transfüzyon Alanlarda Alloimmünizasyon " isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı





EK :
23.01. 2019 tarih ve 07 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Ayrıldı
30...10/..120.19

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.


Evrak Doğrulama için : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BENF456FY>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “**Donörlerde Kan Subgrupları Dağılımı ve Çoklu Transfüzyon alanlarda Alloimmünizasyon**”dur.

Bu araştırmanın amacı bölgemizin kan subgrupları profilinin çıkarılması, sonrasında çoklu eritrosit transfüzyonu almak zorunda kalan hasta grubunun oto/alloimmün duyarlanma prevalansını ortaya koyarak duyarlanma profilinin oluşturulması amaçlanmıştır. Bu çalışmada sizden 2 ml kan alınarak yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre sadece çalışmanın başında alınan kan süresiyle sınırlı olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 150 kişi civarındadır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk veya rahatsızlık söz konusu değildir. Çalışmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir. Ancak kan alımı sırasında istenmeyen bir durum olduğunda Yüksek Lisans öğrencisi Hemşire Merve Pilavcı Adıgül gerekli müdahaleyi sağlayacaktır. Çalışma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Çalışma hakkında ek bilgiler almak için yada çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki yada diğer rahatsızlıklarınız için Yüksek Lisans öğrencisi Merve Pilavcı Adıgül’e 0543 633 41 39 nolu numaradan ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu çalışma kapsamındaki tetkik ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Çalışmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da çalıştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve çalışma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmadan elde edilecek sonuçlar daha sonra planlanacak çalışmalarda da kullanılabilir.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Sorumlu Araştırmacının,

Adı-Soyadı: Prof. Dr. Mustafa Altındış

Görevi: Sakarya Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Adresi: Sakarya Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Araştırmacının,

Adı-Soyadı: Merve Pilavcı Adıgöl

Görevi: Hemşire- Yüksek Lisans Öğrencisi

Adresi: Sakarya Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin/Görüşme Tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Merve Pilavcı Adıgöl

Doğum yeri ve tarihi : İstanbul / 24 Eylül 1992

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu : mrvpilavci@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Lisans Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik

Lise Eyüp Anadolu Lisesi

III- Ünvanları

IV- Mesleki Deneyimi

Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi / Hemşire / 2014-2015

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Hemşire / 2015- Halen

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Gün R , Özbayraktar S , Köroğlu M , Demiray T , **Pilavcı Adıgöl M** , Özçelik Ü , Demirtaş K , Altındış M . (2017). Kan bağışçılarında tarama test sonuçlarının yıllara göre değişimi; On üç yıllık değerlendirme, Sakarya. Journal Of Biotechnology And Strategic Health Research, 1(3);83-87.

Altındış S, Tok Ş, Aslan FG, **Pilavcı Adıgöl M**, Ekerbiçer HÇ, Altındış M. (2017). Üniversite öğrencilerinin ilk yardım bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. Sakarya Tıp Dergisi, 7(3);125-130.

Altındış S, **Pilavcı Adıgöl M.** (2017). Mikrobiyota çalışmalarında etik. Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(3);62-68.

Öz S, **Pilavcı Adıgöl M,** Altındış M. (2018). İnsan Anellovirüsleri. Sakarya Tıp Dergisi, 8(3);462-469.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

M Pilavcı Adıgöl, M Bolat, T Demiray, S Özbayraktar, M Köroğlu, M Altındış. Transfüzyon merkezine başvuran bağışçılarının ret nedenlerinin incelenmesi; Sakarya. PP-95. XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, 11-15 Mart 2018, Antalya.

M Pilavcı Adıgöl, M Bolat, Ü Özçelik, T Demiray, M Köroğlu, M Altındış. Kliniklere göre aferez trombosit kullanım durumunun değerlendirilmesi; Sakarya. PP-96. XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, 11-15 Mart 2018, Antalya.

M Bolat, **M Pilavcı Adıgöl,** T Demiray, M Köroğlu, M Altındış. Aferez trombosit bağışçılarında tarama testleri sonuçlarının incelenmesi; Sakarya. PP-94. XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, 11-15 Mart 2018, Antalya.

VIII- Diğer Bilgiler

1.Sakarya Hemovijilans Sempozyumu, 06 Mart 2019, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Kampüs Konferans Salonu, Sakarya.

Mikrobiyota, Probiyotikler ve Akılcı Beslenme Sempozyumu, 9 Mayıs 2018, Sakarya

Üniversitesi Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavilere Bakış Sempozyumu, 9 Aralık 2011, Marmara Üniversitesi Haydarpaşa Kampüsü Reşat Kaynar Konferans Salonu, İstanbul.