

Gebelikte Anne-Bebek Rh Kan Grubu Uyumsuzluğunun Doğum Sonrası Panel Reaktif Antibody Gelişimine Etkisi

The Effect of Mother–Infant Rh Blood Group Incompatibility During Pregnancy on Postpartum Panel Reactive Antibody Development

Gökhan AKYÜZ 
Hasan DOĞAN 

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Bölümü, Erzurum,
Türkiye



ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda, Panel Reaktif Antibody pozitifliğinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmesinden yola çıkarak hayatın sonraki dönemlerindeki organ yetmezliği ve transplantasyon ihtiyacı gibi durumlarda kişinin tedavi şansını etkileyen ve tedaviye yön veren Panel Reaktif Antibody pozitifliği gelişimi ve anne-bebek kan grubu uyumsuzluğu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışma için serumları elde edilen 86 doğum öncesi Panel Reaktif Antibody Negatif (-) gebenin, doğum sonrası alınan kanlarından Panel Reaktif Antibody Pozitiflik (+) gelişme oranları analiz edildi.

Bulgular: Yapılan analizler neticesinde, ABO antijenlerine göre bebeğiyle arasında uyum olan 61 (%71) annenin ve uyum olmayan 25 (%29) annenin sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Rh antijenlerine göre değerlendirildiğinde bebeğiyle aralarında Rh uyumu bulunan 69 (%80) anne ve uyum olmayan 17 (%20) anne karşılaştırıldığında, Sınıf I antijenlerine karşı Panel Reaktif Antibody pozitifliği gelişmesi açısından 2 anne grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sınıf II antijenlerine karşı PRA pozitifliği gelişmesi açısından Rh uyumsuz anne grubundaki %41,2 (n = 7) yüzde ile uyumlu anne grubundaki %8,7 (n = 6) yüzde arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = ,003$). En az bir antijen grubuna karşı Panel Reaktif Antibody pozitifliği gelişmesi şartına göre değerlendirilen toplam PRA pozitifliği gelişmesi açısından değerlendirildiğindeyse, yine Rh uyumsuz anne grubundaki %41,2 (n = 7) yüzdeyle Rh uyumlu anne grubundaki %14,5 (n = 10) yüzdeyle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = ,036$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda anne-bebek Rh kan grubu uyumsuzluğunun hem Sınıf II antijenlerine karşı hem de toplam olarak Sınıf I ve Sınıf II Panel Reaktif Antibody pozitifliği gelişmesi açısından risk olduğu değerlendirildi. Rh kan grubu uyumsuzluğunun anti-HLA antikorları gelişimine etkisini gösterdiğimiz bu çalışmanın kliniğe destek olacağı, organ nakli tedavilerine yardımcı olacağı ve nakil öncesi immünolojik çalışmalara katkı sağlayacağı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, HLA, MHC, PRA, Rh Faktörü, Kan grubu

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the relationship between the development of Panel Reactive Antibody positivity and mother-infant blood group incompatibility, which affects the treatment chance and guides the treatment in cases such as organ failure and the need for transplantation in the later stages of life, based on the fact that Panel Reactive Antibody positivity is more common in women than in men.

Methods: The rates of Panel Reactive Antibody positivity (+) development from the postpartum blood of 86 prenatal Panel Reactive Antibody Negative (-) pregnant women whose serums were obtained for the study.

Results: As a result of the analyses, no statistically significant difference was found when the results of 61 (71%) mothers who were compatible with their babies and 25 (29%) mothers who did

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 22.07.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Hasan DOĞAN
E-mail: dthdogan@gmail.com

Cite this article as: Akyüz, G., & Doğan, H. (2022). Gebelikte anne-bebek rh kan grubu uyumsuzluğunun doğum sonrası panel reaktif antibody gelişimine etkisi. *Journal of Midwifery and Health Sciences*, 5(2), 56-61.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

not match according to ABO antigens were compared. When evaluated according to Rh antigens, when 69 (80%) mothers with Rh compatibility with their babies and 17 (20%) mothers who were not compatible were compared, no statistically significant difference was found between the 2 mother groups in terms of Panel Reactive Antibody positivity against Class I antigens. A statistically significant difference was found between 41.2% (n = 7) percent in the Rh-incompatible mother group and 8.7% (n = 6) percent in the matched mother group in terms of the development of PRA positivity against Class II antigens ($p = .003$). When evaluated in terms of total PRA positivity, which was evaluated according to the condition of developing Panel Reactive Antibody positivity against at least one antigen group, a statistically significant difference was found between 41.2% (n = 7) percent in the Rh-incompatible mother group and 14.5% (n = 10) percent in the Rh-compatible mother group ($p = .036$).

Conclusion: As a result of our study, it was evaluated that mother-infant Rh blood group incompatibility is a risk for developing Panel Reactive Antibody positivity both against Class II antigens and in total Class I and Class II. It is seen that this study, in which we show the effect of Rh blood group incompatibility on the development of anti-HLA antibodies, will support the clinic, help organ transplant treatments and contribute to immunological studies before transplantation.

Keywords: Kan grubu, HLA, MHC, PRA, Gebelik, Rh Faktörü

Giriş

Vücudun hemen hemen bütün hücrelerinde bulunmalarına rağmen ilk kez lökositlerde gösterilmiş olmaları nedeniyle "İnsan Lökosit Antijenleri-Human Leukocyte Antigens (HLA)" olarak adlandırılan HLA antijenlerinin oluşması, organizmada "Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region (MHC)" adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. Yüksek derecede polimorfizm gösteren ve vücudun hem kendi yapılarını tanımasında, kendi/yabancı ayırımını yapmasında görev alan, hem de pek çok otoimmün, allerjik, enfeksiyöz hastalıkta ya da malignitelerde rol oynayan ve hastalıkların bireyler arasındaki farklı seyirlerinde de etkili olan HLA gen bölgesi antijenleridir (Akçam, 2005; Chinen & Buckley, 2010).

Panel Reaktif Antibody (PRA), bir kişinin serumunda kendinden olmayan HLA antijenlerine karşı oluşmuş HLA antikörlerini (anti-HLA Antikoru) ifade eder. HLA gen bölgesi ürünlerinin yüksek derecede polimorfizmleri düşünüldüğünde, HLA gen bölgesindeki en küçük farklılıklarda bile farklı olan antijenlere karşı antikör bulunma ihtimali, iki farklı birey arasındaki doku nakillerinde dokunun reddinde veya nakilin başarısında, nakil sonrası komplikasyonların gelişmesinde oldukça önem arz eder. PRA halen daha organ transplantasyonlarının önünde en büyük engeli teşkil etmekte ve özellikle yüksek PRA pozitifliği bulunan kişilerin tedavi şanslarını ellerinden almakta veya kısıtlamaktadır (Aruna et al., 2010; Yilmaz, 2014).

PRA pozitifliğine neden olan sebepler kan transfüzyonları, gebelik (özellikle multiparite), önceki transplantasyon öyküsü, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar olarak sıralanmaktadır. Gebelik gibi PRA pozitifliği gelişmesinde risk faktörü olduğu bilinen, ancak transfüzyon ve transplantasyondan farklı olarak fizyolojik bir süreç olan bir durumun, karşılaşılan hangi etkenlerle PRA pozitifliği gelişimi için bir risk faktörü haline geldiğinin daha yakından gözlemlenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmamızda, PRA pozitifliğinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmesinden yola çıkarak sadece doğuma ve doğurganlık çağına özgü parametreler olarak kalmayıp, hayatın sonraki dönemlerindeki organ yetmezliği ve transplantasyon ihtiyacı gibi durumlarda kişinin tedavi şansını etkileyen, tedaviye yön verici olgular haline gelme ihtimali bulunan anne-bebek kan grubu uyumsuzluğunun gebelik sonrası PRA pozitifliği gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Doğumdan yaklaşık 1 ay öncesindeki gebelerle çalıştık, daha önceki PRA pozitifliği yapabilecek

faktörleri ekarte etmek için PRA (–) gebeleri çalışmaya dâhil ettik. Doğumdan 1 ay sonra tekrar kan alarak PRA pozitifliği gelişip gelişmediğine bakmak suretiyle PRA pozitifliği gelişmesinde ABO ve Rh kan grubu faktörlerin etkili olup olmadığını değerlendirebilmeyi amaçladık.

Yöntemler

Materyal

Çalışmaya, 2019–2021 yılları arasında Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Aile Sağlığı Merkezleri'ne hizmet için başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan gebelerden, 35. gebelik haftasında veya daha ileri gebelik evresinde olan 101 gebe, kendilerine çalışma hakkında bilgi verilip Bilgilendirilmiş Onam Formu imzalatıldıktan sonra dahil edildi. İlgili gebelerden kan örnekleri alındıktan sonra, kanlar 5.000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar çalışmada kullanılmak üzere –20 derecede muhafaza edildi. Yaşları, kendileri ve doğan bebeğin kan grupları, önceki doğum bilgileri kaydedildi. Çalışmaya doğum öncesi PRA (–) olan (PRA olmayan) 86 gebe ile devam edildi, doğumdan sonra 4. haftada iletişime geçildi ve bebek kan grubu bilgisiyle beraber tekrar kan alınarak serumları elde edildi.

Çalışmamızda kullanılacak gebe grubu netleştikten sonra, Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na başvuran böbrek bekleme listesindeki doğum, transfüzyon veya nakil öyküsü olmayan ve seçtiğimiz gebe grubuna yaş olarak benzer 40 Kadın hasta randomize olarak seçilerek kontrol grubu olarak eklendi.

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.11.2018 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00 sayı numarası ile onay alınmıştır. Ayrıca Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne başvurulmuş ve TDK-2019-7188 kodu ile projemizin bütçesi BAP tarafından karşılanmıştır.

Çalışmanın merkezi olan Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Aile Sağlığı Merkezleri'ne başvuran gebelerle iletişime geçebilmek için Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü üzerinden T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nden onay alınmıştır.

Metot

Çalışma için başlangıçta serumları elde edilen 101 gebenin ve ardından çalışmaya devam edilen 86 gebenin, doğum öncesi ve doğum sonrası alınan kanlarından elde edilen serumlar Immucor Lifecodes® Class I and Class II kiti ile çalışılarak Lifecodes LifeScreen

Tablo 1.
Anne-bebek ABO ve Rh kan grubu uyum durumuna göre PRA (+)'lik analizi

	ABO Uyumlu (n = 61)	ABO Uyumsuz (n = 25)	p	Rh Uyumlu (n = 69)	Rh Uyumsuz (n = 17)	p
CI PRA(+)	6 (%9,8)	2(%8)	1	6(%8,7)	2(%11,8)	,654
CII PRA(+)	9 (%14,8)	4(%16)	1	6(%8,7)	7(%41,2)	,003*
CI+CII PRA(+)	3(%4,9)	1(%4)	1	2(%2,9)	2(%11,8)	,173
Toplam PRA(+)	12 (%19,6)	5(%20)	1	10(%14,5)	7(%41,2)	,036*

*p < ,05; istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deluxe (Luminex® Screening Assay) cihazı ile gerçekleştirilen Flow sitometri işleminden sonra Quick-Type programında analiz edildi.

PRA testleri üretici firmanın prosedür ve talimatlarına göre Luminex 100 cihazında çalışıldıktan sonra Quick-Time programında analiz edildi. Elde edilen verilerde MFI değeri 1000'in üzerinde olanlar ve kontrol için oluşturulmuş olan 3 Con değeri ayrı ayrı çıkarıldıktan sonra elde edilen score değeri sıfırdan büyük olanlar PRA (+) olarak değerlendirildi.

Bulgular

Bu çalışmada Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Aile Sağlığı Merkezleri'nden hizmet almak için başvuran ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, 21–40 yaş grubunda, 101 gebeden doğum öncesi ve doğum sonrası (n=86) doğumdan ortalama 1 ay sonra tekrar kan alınmıştır. Bu kanlardan elde edilen serumlar Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyoloji A.B.D. Laboratuvarı'ndaki Luminex 100 cihazıyla çalışılmış ve ilgili gebelerin doğum öncesi ve sonrası serumlarında PRA mevcudiyeti bilgisine ulaşılmıştır.

Kontrol gurubu olarak benzer yaş aralığında, PRA pozitifliği için risk faktörü olarak kabul edilecek herhangi bir hastalık ve cerrahi müdahale geçirmemiş, daha önce doğum yapmamış 40 kadın seçildi ve PRA çalışıldı.

Gebelerin seçiminde 35 hafta ve üzeri gebeler seçildiğinden, 1. veya 2. trimesterde gebemiz yoktu. Ayrıca doğum öncesi veya sonrası transfüzyon gereksinimi gibi gebelik ve doğum dışında anti-HLA antikor gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülecek komplikasyon gelişen gebemiz de olmadı.

Gebeler anne ve bebek kan gruplarına, anne ve bebek Rh antijen gruplarına ve anne-bebek Rh uygunluğu olup olmamasına göre gruplara ayrıldı ve buna göre analiz yapıldı.

Anne-bebek ABO ve Rh kan grubu uyum durumuna göre karşılaştırmalı analiz Tablo 1'de gösterilmiştir.

Anne-bebek ABO ve Rh Kan grubu uyum durumuna göre anne ve bebeğin ABO kan grupları uyumlu olanlar (n=61, %71), ABO kan grupları uyumsuz olanlar (n=25, %29), anne ve bebek Rh uyumlu (n=69, %80,2), anne ve bebek Rh uyumsuz olanlar (n=17, %19,8) olarak gruplara ayrıldı. PRA pozitifliği gelişimi açısından ABO uyumlu olan ve uyumsuz olan gruplar kendi aralarında, Rh uyumlu ve Rh uyumsuz olanlar kendi aralarında karşılaştırılıp istatistiksel analizler yapıldığında aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

Bebekleriyle aralarında ABO kan grubu antijenleri uyumu bulunan anne grubunda, 6 annede (%9,8) Sınıf I antijenlerine karşı, 9 annede (%14,8) Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişti. Bunlardan 3 tanesinde (%4,9) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 12 tanesinde (%19,6) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği belirlendi.

Bebekleriyle aralarında ABO kan grubu antijenleri uyumu bulunmayan anne grubunda, 2 annede (%8) Sınıf I antijenlerine karşı, 4 annede (%16) Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişti. Bunlardan sadece 1 tanesinde (%4) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 15 tanesinde (%20) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği belirlendi.

Bebekleriyle aralarında Rh antijenleri uyumu bulunan anne grubunda, 6'şar annede (%8,7) ya Sınıf I veya Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişti. Bunlardan 2 tanesinde (%2,9) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 10 tanesinde (%14,5) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

Bebekleriyle aralarında Rh antijenleri uyumu bulunmayan anne grubunda, 2 annede (%11,8) Sınıf I antijenlerine karşı, 7 annede (%41,2) Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişti. Bunlardan 2 tanesinde (%11,8) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 7 tanesinde (%41,2) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

- Rh antijenleri gözlemlenmeden ABO antijenlerine göre bebeğiyle arasında uyum olan 61 annenin ve uyum olmayan 25 annenin sonuçları karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Rh antijenlerine göre değerlendirildiğinde ise, bebeğiyle aralarında Rh uyumu bulunan 69 anne ve uyumsuz olan 17 anne karşılaştırıldığında, Sınıf I antijenlerine karşı PRA pozitifliği gelişmesi açısından 2 anne grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Sınıf II antijenlerine karşı PRA pozitifliği gelişmesi açısından Rh uyumsuz anne grubundaki % 41,2'lik (n=7/17) yüzde ile uyumlu anne grubundaki % 8,7'lik (n=6/69) yüzde arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=,003).
- Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden PRA pozitifliği gelişme durumu ise her 2 anne grubunda da eşit olarak bulundu.
- En az bir antijen grubuna karşı PRA pozitifliği gelişmesi şartına göre değerlendirilen toplam PRA pozitifliği gelişmesi açısından değerlendirildiğindeyse, yine Rh uyumsuz anne grubundaki % 41,2'lik (n=7/17) yüzdeyle Rh uyumlu anne grubundaki % 14,5 'lik (n=10/69) yüzdeyle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=,036).

Buna göre Rh uyumsuz anne grubunda, Rh uyumlu anne grubundakilere göre hem Sınıf II antijenlerine karşı, hem toplam olarak PRA pozitifliği gelişmesi açısından riskin artmış olduğu değerlendirildi.

Tartışma

Gebelikte anti-HLA antikorlarının gelişimi ilk defa 1958 yılında gösterilmiştir ve o zamandan günümüze kadar gelişen yöntemlerle,

tespitlerinde bir takım ilerlemeler olmuştur (Van Rood ve ark., 1958). Normalde sitotoksik yöntemlerle, antikörlerin 28. gebelik haftasından öncesine kadar nadiren gösterilebildiği belirtilirken, modern yöntemlerle beraber gebeliğin ilk trimesterinden itibaren gösterilebilmeleri mümkün olmuştur (Regan et al., 1991; Vilches & Nieto, 2015).

Gebelik döneminde görülen immünolojik reaksiyonlar, kendine özgü birtakım avantajlar ve dezavantajlar getirmektedir. Anne ve fetüs arasında bariyer meydana getiren trofoblast hücreleri gibi hücrelerin HLA Sınıf I ve II antijen barındırmayarak, fetal hücrelerin ise bu bariyerin arkasında kalarak bağışıklıktan kaçması mümkünken, ekstavillöz trofoblastlar da HLA-G ve HLA-C gibi moleküller üzerinden hücresel bağışıklıktan korunmaktadır. Plasental hormonların orkestra şefi gibi yönettiği bu sistem içinde anne bağışıklığı da daha çok humoral bağışıklık ve antikor üretimi tarafına kaydırılır ve böylece annenin enfeksiyonlarla savaşını devam ettirmeye çalışılırken fetüs de anne NK hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve makrofajları gibi hücrelerden korunmuş olur. Ancak artmış hücreli bağışıklık her zaman avantaj olmayabilir. Bir şekilde fetö-maternal bariyer bozulursa, elbette annede, fetal kan hücreleri başta olmak üzere fetal hücrelere karşı antikor üretimi gerçekleşir. Bu antikörler, karşılaşmanın karakterine de bağlı olarak başta ne kadar az titrede olursa olsun, uzun veya tekrarlayan karşılaşmalarda gittikçe daha yüksek titrelerle ulaşır (Kumpel & Manoussaka, 2012).

Gebelik, PRA pozitifliği gelişimi için risk olarak kabul edilen durumlardan tek fizyolojik olanı olduğu gibi aynı zamanda en sık görülenidir. Doğum sonrası PRA pozitifliğinin Luminex ile değerlendirildiği bir çalışmada, tüm gebelerde %54,4 pozitiflik saptandığı belirtilmiş ve beklenebileceği gibi bunun 2 doğum ve üzerinde doğum öyküsü olanlarda arttığı belirtilmiştir (Masson et al., 2013).

Dumortier ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, karaciğer transplantasyonu sonrası Donor Spesifik Antigen (DSA) gelişimi açısından uzun zamanlı olarak takip edilen popülasyonda, de-novo DSA gelişimi oranı %42,5 bulunmuştur. Ayrıca bu antikörlerin %90,3'ünün bizim çalışmamızla benzer şekilde Sınıf II antijenlere karşı geliştiği ve %80,6'sının ise anti-DQ antikoru içerdiği gözlenmiştir. Bu hastaların %45,2'sinin ise transplantasyonla anti-DSA bakılması arasında en az 1 gebelik geçirdiği kaydedilmiştir. İstatistiksel analiz sonucundaysa, gebelik geçirme ile anti-DSA gelişme oranı (%95) arasında kuvvetli ilişki bulunduğu, ayrıca Antikor Aracılı Ret – Antibody Mediated Rejection (AMR) geçiren hastaların %75'inin gebelik geçirenler olduğu ve bunların %3'ünde organ reddiyle beraber ölüm görüldüğü gösterilmiştir. Benzer şekilde, gebeliğin böbrek naklini olumsuz etkilediği gibi, tersini de doğrular şekilde böbrek nakli üzerinden sensitize hastalarda da gebelik seyrinin olumsuz etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır (Ajaimy et al., 2016).

Gebelikte anti HLA antikörleri gelişiminin spontan düşük, preterm eylem, ölü doğum, preeklampsi, gestasyonel diyabet gelişimiyle yakın ilişkisi olduğuna dair yayınlar mevcuttur (Küssel et al., 2017).

Bütün bu bilgiler ışığında gebelik ve PRA ilişkisi, yıllardır bilinen ve gerek immünolojik açıdan, gerek klinik yaklaşımla naklin ana risk faktörlerinden birisi olması açısından taşıdığı önem sebebiyle transplant klinikleri dahil pek çok farklı klinik veya laboratuvar ekipleri tarafından yayınlara konu edilen ve antikor tespitinde ve teknolojiye yaşanan gelişmelerden olumlu beslenip hakkındaki karanlık alanlara gittikçe daha fazla ışık tutulan bir konudur.

Aslında farklı kliniklerde, farklı nedenlerle yapılan çalışmaların ortak sonucu, bizim çalışmamızda da beklediğimiz ve pek çok çalışmada veriden bilgiye dönüşecek şekilde, gebeliğin ve özellikle anne-bebek Rh uyumsuzluğunun anti-HLA antikörleri gelişimi açısından bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anne-bebek kan grubu uyumsuzluğunun anti-HLA antikörleri gelişimine etkisini gösterdiğimiz bu çalışmanın, daha ileri çalışmalarla ve ileride mekanizmayı aydınlatmaya yarayacak araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bilinen bir sahada farklı bir bakış açısıyla yürüttüğümüz çalışmamızın hem kliniğe destek olacağı hem de literatüre katkı sağlayacağı görülmektedir.

Çalışmamız, anne-bebek Rh uyum durumunu gösteren ilk çalışmadır ve Rh uyumsuzluğunun PRA pozitifliği gelişimi üzerindeki etkisi tespit edilmiştir. Gebeliğin PRA pozitifliği gelişimiyle ilişkisi zaten bilinen bir olgudur. Bu durum, aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak doğrulandığı pek çok çalışmayla vurgulanmış ve literatürde kendine yer bulmuştur. Mevcut çalışmalar gebeliğin PRA pozitifliği gelişmesinde bir risk faktörü olarak kabul görmesine sebep olmuş olsa da gebelik, sadece bir anamnez bilgisi olarak bırakılmayıp, anne-bebek kan grupları gibi değiştirilemez özellikleriyle beraber sezaryen ve normal doğum gibi yönetilebilir özellikleri hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Doğum yöntemine tıbbi olarak karar verilirken daha geniş kapsamlı ve daha bütüncül bir bakış kazanılmasına, gebeliğin anne sağlığını, toplum sağlığını ve kamu maliyetini olumlu etkileyecek bir şekilde yönetilebilmesine yardımcı olacaktır.

Sonuç ve Öneriler

Bugün organ naklinin önündeki en büyük engel olan doku reddi ve bunun en önemli belirteçlerinden olan PRA pozitifliği gelişmesi hakkında edinilecek en küçük bir bilgi bile organ nakli adayları hastaların hayatlarında büyük değişimlere yol açabilecektir. PRA pozitifliğinin, hem gebenin/annenin kendi mevcut ve ileriki hayatında, hem fetüsün/bebeğin sağlığında, hem kişinin donör olabileceği durumlarda başkalarının tedavi şansına etki etmede, hem de maliyet, etkin sağlık politikalarının ve nitelikli hizmet sunumunun sürdürülebilmesinde kapladığı yer dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla PRA gelişimi hakkında Rh kan grubu uyumsuzluğunun etkisinin, klinisyenler tarafından göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 29.11.2018, Karar No: B.30.2.ATA.0.01.00/) alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan katılımcılardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.D.; Tasarım - H.D.; Denetleme - H.D.; Kaynaklar - G.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.A.; Analiz ve/veya Yorum - G.A., H.D.; Literatür Taraması - G.A.; Yazıyı Yazan - G.A., H.D. Eleştirel İnceleme - H.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Çalışmanın bütçesi TDK-2019-7188 kodu ile Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından karşılanmıştır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Atatürk University Clinical Researchs (Date: November 29, 2018, Decision No: B.30.2.ATA.0.01.00).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.D.; Design - H.D.; Supervision - H.D.; Materials - G.A.; Data Collection and/or Processing - G.A.; Analysis and/or Interpretation - G.A., H.D.; Literature Review - G.A.; Writing - G.A., H.D.; Critical Review - H.D.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This study received funding from Atatürk University Scientific Research Projects (BAP) Coordination Unit with the code TDK-2019-7188.

References

- Ajaimy, M., Lubetzky, M., Jones, T., Kamal, L., Colovai, A., de Boccardo, G., & Akalin, E. (2016). Pregnancy in sensitized kidney transplant recipients: A single-center experience. *Clinical Transplantation*, 30(7), 791–795. [\[CrossRef\]](#)
- Akçam, F. Z. (2005). HLA Sistemi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 25, 829–834.
- Aruna, M., Sudheer, P. S., Andal, S., Tarakeswari, S., Reddy, A. G., Thangaraj, K., Singh, L., & Reddy, B. M. (2010). HLA-G polymorphism patterns show lack of detectable association with recurrent spontaneous abortion. *Tissue Antigens*, 76(3), 216–222. [\[CrossRef\]](#)
- Chinen, J., & Buckley, R. H. (2010). Transplantation immunology: Solid organ and bone marrow. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S324–S335. [\[CrossRef\]](#)
- Dumortier, J., Dedic, T., Erard-Poinsot, D., Rivet, C., Guillaud, O., Chambon-Augoyard, C., Bosch, A., Lachaux, A., Couchonnal, E., Thauinat, O., Boillot, O., & Dubois, V. (2019). Pregnancy and donor-specific HLA-antibody-mediated rejection after liver transplantation: “Liaisons dangereuses”? *Transplant Immunology*, 54, 47–51. [\[CrossRef\]](#)
- Kumpel, B. M., & Manoussaka, M. S. (2012). Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox Sanguinis*, 102(1), 2–12. [\[CrossRef\]](#)
- Küssel, L., Herkner, H., Wahrman, M., Eskandary, F., Doberer, K., Binder, J., Pateisky, P., Zeisler, H., Böhmig, G. A., & Bond, G. (2017). Longitudinal assessment of HLA and MIC-A antibodies in uneventful pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia or gestational diabetes. *Scientific Reports*, 7(1), 13524. [\[CrossRef\]](#)
- Masson, E., Vidal, C., Deschamps, M., Bongain, S., Thevenin, C., Dupont, I., Rietmulher, D., Pouthier, F., Mongaillard, G., Chabod, J., Ferrand, C., Tiberghien, P., & Rebibou, J. M. (2013). Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Human Immunology*, 74(8), 946–951. [\[CrossRef\]](#)
- Regan, L., Braude, P. R., & Hill, D. P. (1991). A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Human Reproduction*, 6(2), 294–298. [\[CrossRef\]](#)
- Van Rood, J. J., Eernisse, J. G., & Van Leeuwen, A. (1958). Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*, 181(4625), 1735–1736. [\[CrossRef\]](#)
- Vilches, M., & Nieto, A. (2015). Analysis of pregnancy-induced anti-HLA antibodies using Luminex platform. *Transplantation Proceedings*, 47(9), 2608–2610. [\[CrossRef\]](#)
- Yılmaz, M. (2014). Doku uygunluk antijenleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(1), 8–13. [\[CrossRef\]](#)

Extended Abstract

The reasons for panel reactive antibody positivity are listed as blood transfusions, pregnancy (especially multiparity), previous transplantation history, autoimmune diseases, and infections. In this study, we aimed to investigate the relationship between the development of panel reactive antibody positivity and mother–infant blood group incompatibility, which affects the treatment chance and guides the treatment in cases such as organ failure and the need for transplantation in the later stages of life, based on the fact that panel reactive antibody positivity is more common in women than in men. Even the smallest information about tissue rejection, which is the biggest obstacle to organ transplantation, and the development of panel reactive antibody positivity, which is one of its most important markers, can lead to great changes in the lives of organ transplant candidates.

Among the pregnant women who volunteered to participate in the study, 86 pregnant women who were at the 35th gestational week or at a later stage of pregnancy were included. Ages, blood types, and previous birth information were recorded. Contact was made at the 4th week after birth, and blood was taken again, together with the baby's blood group information, and serums were obtained. Panel reactive antibody tests were analyzed in the Quick-Time program after running on the Luminex 100 device according to the manufacturer's procedures and instructions. In the data obtained, those with an MFI value above 1000 and those with a score value greater than 0 after subtracting the 3 Con values created for the control separately were evaluated as panel reactive antibody (+). In the study, the rates of panel reactive antibody positivity (+) development in the postpartum blood of panel reactive antibody negative (–) pregnant women were analyzed.

As a result of the analyses, no statistically significant difference was found when the results of 61 (71%) mothers who were compatible with their babies and 25 (29%) mothers who did not match according to ABO antigens were compared. When evaluated according to Rh antigens, when 69 (80%) mothers with Rh compatibility with their babies and 17 (20%) mothers who were not compatible were compared, no statistically significant difference was found between the 2 mother groups in terms of panel reactive antibody positivity against Class I antigens. A statistically significant difference was found between 41.2% ($n = 7$) in the Rh-incompatible mother group and 8.7% ($n = 6$) in the matched mother group in terms of the development of panel reactive antibody positivity against Class II antigens ($p = .003$). When evaluated in terms of total panel reactive antibody positivity, which was evaluated according to the condition of developing panel reactive antibody positivity against at least one antigen group, a statistically significant difference was found between 41.2% ($n = 7$) in the Rh-incompatible mother group and 14.5% ($n = 10$) in the Rh-compatible mother group ($p = .036$).

Pregnancy is the only physiological condition accepted as a risk for the development of panel reactive antibody positivity, and it is also the most common one. In a study in which postpartum panel reactive antibody positivity was evaluated with Luminex, it was stated that 54.4% positivity was found in all pregnant women, and it was stated that this increased in those with a history of two or more births. There are a lot of studies showing that the development of anti-HLA antibodies during pregnancy is closely related to the development of spontaneous abortion, preterm labor, stillbirth, preeclampsia, and gestational diabetes.

Within all this information, the relationship between pregnancy and panel reactive antibody is important in that it is one of the main risk factors for transplantation, both immunologically and clinically. It is an issue that has been the subject of publications by many different clinical or laboratory teams, including transplant clinics, and is being fed positively by the developments in antibody detection and technology.

This study, in which we showed the effect of mother–infant blood group incompatibility on the development of anti-HLA antibodies, should be supported by further studies and future studies that will help to elucidate the mechanism. It is seen that our study, which we carried out with a different perspective in a known field, will both support the clinic and contribute to the literature. Although current studies have caused pregnancy to be accepted as a risk factor for the development of panel reactive antibody positivity, pregnancy should not be left as an anamnesis, but it is necessary to have more detailed information about its unchangeable features such as mother–baby blood groups, as well as its manageable features such as cesarean section and normal birth. It will help to gain a more comprehensive and more holistic view while deciding on the method of delivery, and to manage pregnancy in a way that will positively affect maternal health, public health, and public costs.

As a result of our study, it was evaluated that mother–infant Rh blood group incompatibility is a risk for developing panel reactive antibody positivity both against Class II antigens and in total Class I and Class II. It is seen that this study, in which we show the effect of Rh blood group incompatibility on the development of anti-HLA antibodies, will support the clinic, help organ transplant treatments, and contribute to immunological studies before transplantation.