

**GEBELİKTE DOĞUM SONRASI PRA POZİTİFLİĞİ
GELİŞMESİNDE ETKİLİ OLABİLECEK
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gökhan AKYÜZ
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hasan DOĞAN

Doktora Tezi-2022

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GEBELİKTE DOĞUM SONRASI PRA POZİTİFLİĞİ
GELİŞMESİNDE ETKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gökhan AKYÜZ

**Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hasan DOĞAN**

**ERZURUM
2022**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Organ Nakli.....	4
2.2. HLA Molekülü.....	5
2.2.1. HLA Sınıf I Molekülleri	6
2.2.2. HLA Sınıf II Molekülleri	7
2.2.3. HLA Sınıf III ve IV Molekülleri.....	7
2.3. Anti-HLA Antikorları (Panel Reactive Antibody – PRA).....	8
2.4. PRA ve Organ Nakli	9
2.5. Gebelik ve PRA	12
2.6. PRA Tespitinde Kullanılan Yöntemler	15
2.6.1. Eliza PRA	16
2.6.2. Flow PRA ve Flow Spesifik PRA.....	17
2.6.3. Luminex Bead Assay Tarama (Luminex PRA).....	18
2.6.4. SAB/LSA Yüksek Çözünürlüklü PRA Tanımlama.....	19
3. MATERYAL VE METOT.....	20
3.1. Materyal	20
3.2. Metot.....	21

4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	68
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	68
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	69
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	70
EK-4. İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ İZİN YAZISI	71

TEŞEKKÜR

Bu tezin çalışılması ve hazırlanmasının her aşamasında emeği bulunan hocam Doç. Dr. Hasan DOĞAN, kapılarını daima açık bulduğum Doç. Dr. Eda BALKAN ve Doç. Dr. Kamber KAŞALI, bu kadar gebeye çalışmayı anlatmaya benden çok kelimelerini döken Doğum Koçu-Hemşire Şeyma GÜVEN, tezin her aşamasında temas ettiğim tüm mesai arkadaşlarım, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarım, gönüllüler ve elbette ailem, emeklerinize sağlık, iyi ki varsınız...

Ayrıca tezin hayata geçmesine olanak sağlayan T.C. Sağlık Bakanlığı'na ve Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'ne ve bütçesiyle çalışmaya destek veren Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne ayrı birer teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Gebelikte Doğum Sonrası PRA Pozitifliği Gelişmesinde Etkili Olabilecek

Faktörlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Aile Sağlığı Merkezleri'ne hizmet için başvuran 35 ve üzeri gebelik haftasına sahip olan ve henüz Panel Reaktif Antikor (PRA) pozitifliği gelişmemiş gebelerden doğum öncesi ve sonrası kan alınarak, gebelikte doğum sonrası PRA pozitifliği gelişmesinde etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı ASM'lerden hizmet alan 101 gebenin doğumdan 1 ay önce kanları alınarak PRA (Panel Reaktif Antikor) çalışıldı. PRA (+) olan 15 gebe çalışma dışı bırakılarak doğum öncesi PRA (-) olan 86 gebeden doğumdan 1 ay sonra tekrar kan alındı ve PRA pozitifliği gelişip gelişmediğine bakıldı. Kontrol grubu olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Bekleme Listesindeki gebeliği olmayan 40 kadın seçilerek, 86 gebenin doğum sonrası PRA sonuçları hem doğum öncesiyle hem kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak istatistiksel analize tabi tutuldu.

Bulgular: 86 gebeden 42 (% 48.8) tanesinde sezaryen, 44 (% 51.2) tanesinde normal doğum gerçekleşmiş olup sezaryen doğumların 14'ünde (% 32.5), normal doğumların 3 (% 8.0) tanesinde PRA pozitifliği gelişti. Kontrol grubundaysa 3 (% 7.5) PRA pozitifliği mevcuttu. Sezaryen doğumla normal doğum ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Annenin Rh (-) olması ve anne-bebek Rh uyumsuzluğu olması durumlarının da PRA pozitifliği gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farka neden olduğu bulundu.

Sonuç: Yaptığımız araştırmanın neticesinde; mevcut literatür bilgileriyle uyumlu olacak şekilde doğumun PRA pozitifliği gelişimi için risk faktörü olduğu, ancak mevcut çalışmalardan farklı olarak sezaryen doğum-normal doğum ayrı ve karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiğinde, sezaryen doğumun, normal doğuma göre artmış PRA pozitifliği ile ilişkili olduğu tespit edildi. Çalışmanın sunduğu bu yeni bilgi, yeni çalışmalara zemin hazırlayacaktır ve sezaryen kararı verilirken hekimin bu bilgiyi göz önünde bulundurması, hem kişi, hem toplum sağlığının olumlu etkilenmesine ve sağlık maliyetlerinin daha etkin yönetilebilmesine imkan tanıyacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anti-HLA antikor, Gebelik, HLA, PRA, Sezaryen

ABSTRACT

Evaluation of Factors That May Be Effective in the Development of Postpartum PRA Positivity in Pregnancy

Aim: In this study, prenatal and postnatal blood samples were taken from pregnant women who had 35 or more gestational weeks and had not developed Panel Reactive Antibody (PRA) positivity yet, who applied to Family Health Centers affiliated to Erzurum Provincial Health Directorate. The aim of this study was to evaluate the factors that may be effective in the development of PRA positivity during pregnancy.

Material and Method: In our study, PRA (Panel Reactive Antibody) was studied by taking the blood of 101 pregnant women 1 month before birth, who received services from ASMs affiliated to Erzurum Provincial Health Directorate. 15 pregnant women with PRA (+) were excluded from the study and blood was taken again 1 month after birth from 86 pregnant women with prenatal PRA (-) and it was checked whether PRA positivity developed. As a control group, 40 women without pregnancy in the Atatürk University Faculty of Medicine Organ Transplantation Waiting List were selected and the postpartum PRA results of 86 pregnant women were subjected to statistical analysis compared with both prenatal and control groups.

Findings: Of the 86 pregnant women, 42 (48.8%) had cesarean sections, 44 (51.2%) had normal births, and PRA positivity developed in 14 (32.5%) of cesarean deliveries and 3 (8.0%) of normal births. In the control group, there were 3 (7.5%) PRA positivity. A statistically significant difference was found between cesarean delivery and normal delivery and control group. It was found that maternal Rh (-) and mother-infant Rh mismatch also caused a statistically significant difference in terms of PRA positivity development.

Result: As a result of our research it was found that birth was a risk factor for the development of PRA positivity. In accordance with the current literature information. But when cesarean delivery and normal birth was evaluated separately and comparatively, unlike current studies, cesarean delivery was associated with increased PRA positivity compared to normal birth. This new information presented by the study will pave the way for new studies and the physician's consideration of this information when making a cesarean section decision will allow both individual and community health to be positively affected and health costs to be managed more effectively.

Keywords: Anti-HLA antibody, Cesarean, HLA, PRA, pregnancy

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHG	:	Anti Human Globulin
APC	:	Antigen Presenting Cells (Antijen Sunan Hücreler)
C2 – C4, Faktör B	:	Kompleman sisteminde görev alan faktörler
CDC	:	Complement Dependent Cytotoxicity
CI	:	Sınıf I HLA antijenleri
CII	:	Sınıf II HLA antijenleri
DC	:	Dendritic Cells (Dendritik hücreler)
DSA	:	Donor Spesific Antibody
ELISA	:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FIRS	:	Fetal Inflammatory Response Syndrome
HLA	:	Human Leukocyte Antigen
LSA	:	Luminex Single Antigen Test
MAK	:	Membran Atak Kompleksi
MFI	:	Median Fluorescence Intensity
MHC	:	Major Histocompatibility Complex
PE	:	Phycoerythrin
PRA	:	Panel Reactive Antibody
RIA	:	Radio Immun Assay
SAB	:	Single Antigen Beads
SIRS	:	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF-alfa, beta	:	Tumor Necrosis Factor-alfa, beta
TRALI	:	Transplantation Related Acute Lung Injury

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. PRA Tarama ve Tanımlama yöntemleri	16
Tablo 4.1. Doğum Yöntemine Göre PRA(+) Oranları.....	25
Tablo 4.2. Doğum Yöntemine Göre PRA(+)’lik Analizi.....	26
Tablo 4.3. Gebelik Sayılarına Göre PRA (+)’lik Analizi.....	28
Tablo 4.4. Doğum Sayılarına Göre PRA (+)’lik Analizi	29
Tablo 4.5. Anne-bebek ABO ve RH kan Grubu Uyum Durumuna Göre PRA (+)’lik Analizi.....	30
Tablo 4.6. Anne Rh Antijenlerine Göre PRA Pozitiflik Analizi.....	32

1. GİRİŞ

1905 yılında gerçekleştirilen ilk başarılı kornea naklinden, 2010 yılındaki ilk başarılı yüz nakline kadar geçen sürede böbrek, pankreas, karaciğer, kalp, önce parsiyel sonra tek sonra çift akciğer, el ve kısmi yüz nakli gibi nakillerin gerçekleştirilmesiyle gittikçe artan çeşitliliğe, sıklığa ve başarıya ulaşsa da; organ nakillerinin önündeki en büyük engel olan ister kadavradan ister canlıdan uygun verici/organ bulunması durumunun ötesinde, nakil öncesi bütün titiz değerlendirmelere ve nakil sonrası uygulanan prosedürlere rağmen transplant reddi önemli bir sorun olarak devam etmektedir. HLA doku gruplarının keşfedilmesi organ nakli immünolojisinde önemli bir basamak olmuştur. Böbrek karaciğer kemik iliği ve diğer solid organ nakillerinde, alıcı immün sisteminin ana hedefi donör hücrelerin yüzeyinde yer alan HLA olarak adlandırılan insan lökosit antijenleridir.

Vücudun hemen hemen bütün hücrelerinde bulunmalarına rağmen ilk kez lökositlerde gösterilmiş olmaları nedeniyle "İnsan Lökosit Antijenleri-Human Leukocyte Antigens (HLA)" olarak adlandırılan 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 ve endojen/ekzojen antijen 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 ana unsurlar, MHC gen bölgesi antijenleridir. DNA üzerinde ana olarak MHC Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G) ve MHC Sınıf-II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, -DN) adı verilen gen bölgelerinde kodlanırlar. MHC Sınıf I molekülleri vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde ve plateletlerde bulunurken, MHC Sınıf II molekülleri ise Makrofajlar ve B Lenfositler gibi bazı özel hücre gruplarında bulunurlar. Bunların dışında bir de bu iki gen bölgesinin arasında C2, C4 Kompleman proteinleri, sitokrom p450, 21-Hidroksilaz, faktör B, TNF-a,b gibi non MHC

ürünleri kodlayan ayrı bir kategori içerisinde değerlendirilen MHC Sınıf-III gen bölgesi bulunmaktadır.

Panel Reaktif Antikor (Panel Reactive Antibody – PRA) terimiye, yalın ifadeyle, bir kişinin serumunda kendinden olmayan HLA antigenlerine karşı oluşmuş HLA antikorlarını ifade eder. MHC gen bölgesi ürünlerinin yüksek derecede polimorfizmleri düşünüldüğünde, MHC gen bölgesindeki en küçük farklılıklarda bile farklı olan antijenlere karşı antikor bulunma ihtimali, iki farklı birey arasındaki doku nakillerinde dokunun reddinde veya nakilin başarısında, nakil sonrası komplikasyonların gelişmesinde oldukça önem arz eder. Eskiden bir panel üzerinde sıralanan ve donör havuzunu temsil edecek şekilde toplumdaki farklı bireylerden alınmış lökosit antijenleri barındıran bir test modeli kurgulanmış, ilgili kutucuklara hastanın serumunun eklenmesi ve hastanın kanında antikor mevcudiyetinde antijen-antikor kompleksi oluşup oluşmadığının gözlenmesi esasına dayanan test modelinde varlığı araştırılan “Panel Reaktif Antikor – PRA” olarak adlandırılmıştır. Günümüzde antikor tayini, üzerlerinde MHC Sınıf I ve Sınıf II gen bölgeleri tarafından kodlanan belirli yüzey antijenlerini barındıran (ve farklı floresan boyalarla işaretlenmiş) mikrobuncuklarla hasta serumunun muamele edilip, antikor mevcudiyetinde bu buncuklara bağlanmalarıyla salınan ışığın tespit edilmesi esasına dayanan Luminex yöntemi gibi daha gelişmiş yöntemlerle yapılabilmektedir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, PRA olarak ifade edilen bu antikorlar, halen daha organ transplantasyonlarının önünde en büyük engeli teşkil etmekte ve özellikle yüksek PRA pozitifliği bulunan kişilerin nakil şanslarını ellerinden almakta veya kısıtlamaktadır. PRA pozitifliğine neden olan sebepleri, kan transfüzyonu, gebelik (özellikle multiparite), önceki nakil öyküsü ana başlıkları altında kabaca toplayabilmek mümkündür. Ancak hem nedeni bilinmeyen PRA pozitifliklerinin de bulunuyor olması başka nedenlerin de araştırılmasını gerekli kılmakta, hem de gebelik gibi PRA pozitifliği gelişmesinde risk faktörü olduğu

bilinen, ancak transfüzyon ve nakilden farklı olarak fizyolojik bir süreç olan bir durumun, karşılaşılan hangi etkenlerle PRA pozitifliği gelişimi için bir risk faktörü haline geldiğinin daha yakından gözlemlenmesi önem arz etmektedir.¹⁻⁴

Gebelik, etkileri sadece gebelik ve lohusalık dönemi ile sınırlı kalmayan bir eylem olup, gebelik öncesi, esnası, doğum ve doğum sonrası dönemlerdeki faktörlerden etkilendiği gibi, gebelikte gelişen durumlar da kadınlarda hem sonraki gebelikleri ve hem hayatın daha ileri dönemlerini etkileyen bir süreç haline gelebilmektedir.

Biz 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 muhtemel senaryolarda kişinin tedavi şansını etkileyen, tedaviye yön verici olgular haline gelme ihtimali bulunan (özellikle sezaryen doğum olmak üzere çoklu doğum, erken doğum, kan grubu uyuşmazlığı gibi) faktörlerden hangileriyle gebelik sonrası PRA pozitifliği gelişimi arasında ilişki olabileceği hususunu değerlendirebilmeyi 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 hangi faktörlerin etkili olduğu konusunu değerlendirebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Organ Nakli

Gerçeğe dönüşmesi için insanoğlunun çok uzun yıllar beklemesi gereken organ nakli fikri, 1905 yılında gerçekleştirilen ilk başarılı kornea naklinden sonra, modern zamanların imkânlarıyla hayatımızda yer tutmaya başlamış gibi gözükse de aslında fiziki engellere rağmen insanoğlunun hayalgücünün geniş sınırları içinde uzun yıllar varlığını sürdürmüştür. Daha milattan önceki dönemlere denk gelecek şekilde Çin'deki kalp nakli denemelerinin yanında, Hint tıbbının ve belki de cerrahinin babası olarak kabul edilebilecek olan ve Samhita isimli eserin sahibi meşhur Hintli hekim Sushruta'nın⁵, M.Ö. 600'lü yıllarda Rinoplasti gibi pek çok cerrahi işlemin yanında "Indian flep" olarak bilinen flep uygulamalarını ve dolayısıyla ilk otolog trasplantasyon uygulamalarını gerçekleştirmiş olması da değerlendirildiğinde, aslında organ veya doku naklinin geçmişi muhtemel geleceğinden daha az renkli değildir.

Organ nakli fikri, umut verici olsa da, 1930'larda Gorer⁶ tarafından farelerde doku uyumluluk lokusunun gösterilmesi ve ardından insanlarda ilk doku uyumluluk antijeninin tanımlanması ve ardından açılan süreçte organizmanın kendinden olan - olmayan ayrımı yapabilmesinin basamaklarının aydınlatılması gerçekleşmeden önce yapılmaya çalışılan ve olumsuz sonuçlanan pek çok kötü tecrübe ile, karamsarlığın hakim olduğu bir hüviyete bürünmüştür.⁷ İnsanoğlunun nakil konusundaki arayışları uzun kesintilere uğramış ancak bitmemiştir. Ortaçağda Napoliten rahiplerin barsaklarda uygulamaya çalıştıkları uç uca anastomozdan yüzlerce yıl sonra, 1912 yılında Alexis Carrel'in⁸ Nobel ödülü kazandıran vasküler anastomoz tekniği ile en kritik eşik aşılmıştır. Daha sonra bulunacak olan doku uyumluluk gen bölgeleri ve ürünlerinin ve uyum mekanizmalarının anlam kazanmasına sebep olacak teknik altyapı ortaya çıkmıştır.

Günümüzde, Dünya’da olduğu gibi ülkemizde de özellikle Böbrek ve karaciğer nakilleri başta olmak üzere organ nakillerinin sayısı ve önemi gittikçe artmaktadır. Sağlık Bakanlığı Karar Destek Sistemleri verilerine göre, 2010 yılında 3 hasta ile başlayıp bugün toplamda 7166 hastaya ulaşan Kalp Nakli Bekleme Listesi’nden de anlaşılacağı üzere bekleme listeleri ve dolayısıyla nakil sayıları gittikçe belirgin oranda artmaktadır.⁹ 2022 yılı verilerine göre Türkiye’de 3342’si böbrek nakli olmak üzere toplam 4892 solid organ nakli gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde aynı sistem verileri göz önüne alındığında, tüm yıllar boyunca toplam sayı olarak Kalp nakli yapılan 758, Akciğer nakli yapılan 299, Böbrek nakli yapılan 37.448, Karaciğer nakli yapılan 15.097, Pankreas nakli yapılan 65 kişi olduğu görülmektedir. Bunun yanında Akciğer nakli bekleyen 473, böbrek nakli bekleyen 229.951, Karaciğer nakli bekleyen 20.569, Pankreas nakli bekleyen 2.809, İnce Barsak nakli bekleyen 18 hastanın varlığı değerlendirildiğinde sayıların büyüklüğü ve organ nakli gerekliliğinin önemi hakkında daha gerçekçi bir sonuca varılabilir.

Bunun dışında European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) tarafından yayınlanan Newspaper Transplant 2021 verilerine göre, 2020 yılında tüm dünyada gerçekleştirildiği tahmin edilen 125.482 nakil mevcut olup bunun 78.627 tanesi (%62.6) böbrek naklidir. Yine aynı dergiye göre bu yıl Türkiye’de bekleme listelerine 4.195’i böbrek nakli için olmak üzere 6.493 yeni nakil hastası eklendiği düşünüldüğünde, hem organ naklinin, hem organ naklini olumsuz etkileyebilecek faktörlerin öneminin biraz daha netleşeceğini düşünmekteyiz.

2.2. HLA Molekülü

İnsanoğlunun gittikçe artan nakil çalışmaları neticesinde, doku uyumluluk lokusunun ve ilk doku uyumluluk antijenlerinin bulunmasından sonra, tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kan transfüzyonları sırasında alıcı ve verici arasında uyum olması gerektiği gibi, başarılı bir doku veya organ nakli için de alıcı ve verici arasında uygunluk olması gerektiğini

gösterilmiştir. Farelerde tanımlanan doku uyumluluk antijenlerinden sonra 1950’lerde Jean Dausset tarafından tanımlanıp “Human Leukocyte Antigen” olarak adlandırılmış olan Major doku uygunluk kompleksi (MHC) gen bölgesi ürünleri, bu doku uyumundan ve dolayısıyla reddin ana sorumlu olan ürünlerdir.¹⁰⁻¹²

Vücudun kendinden olanı ayırt etmede bir işaretleyici olarak da kullandığı bu antijenler, bireyler arasında farklılık arz etmekte ve her bireyin kendine özgü antijenik yapısını şekillendirmektedir. 6. kromozomun kısa kolunda lokalize ve yaklaşık 4 megabaz büyüklüğünde olan gen bölgelerinde (6p21) kodlanan bu antijen ailesinin, her bir bireyin kendi hücrelerinde ve insan türünün tamamında birbirine çok benzeyen kısımlarının dışında, yüksek oranda polimorfizm gösterip kişisel farklılıklara yol açabilecek değişim zenginliğine ulaşabilme potansiyeli vardır.

2.2.1. HLA Sınıf I Molekülleri

Sınıf I HLA proteinleri, lökositler ve vücudun birçok çekirdekli hücrelerinde fonksiyonel bir reseptör üretirler. HLA’da 3 büyük ve 3 küçük Sınıf I HLA geni bulunur. Bu genlerden büyük olanlar HLA-A, HLA-B ve HLA-C genleri, küçük olanlar ise HLA-E, HLA-F ve HLA-G genleridir.¹³

HLA Sınıf I molekülleri, birbirine kovalen olmayan bağlarla bağlı 44-47 kD’luk bir α ve 12 kD’luk bir β 2 mikroglobulin zincirinden oluşur. Polimorfizm göstermeyen ve MHC dışı bir bölgede kodlanan β 2 mikroglobulinin dışında, α 1, α 2 ve α 3 olarak isimlendirilen 3 bölgede kıvrım yapan α zinciri, özellikle α 1 ve α 2 kıvrımlarının tepesinde daha yoğun olmak üzere yüksek oranda polimorfizm göstermektedir. Bu iki kıvrım arası bulunan ve 8-10 rezidüden oluşan küçük peptidlerin bağlanabildiği yarık, antijenin MHC molekülüne bağlandığı bölgedir. Nonpolimorfik kısımlardan α 3 kıvrımı T hücre koreseptörü olan CD8’e bağlanma bölgesiyken, β 2 mikroglobulin, α zinciri ile non kovalent bağlarla bağlanır ve MHC ile antijenin bağlantısını güçlendirerek stabilize eder. Bir bireyde anne ve babadan

geçen 6 adet farklı HLA Sınıf I molekülü vardır.¹⁴⁻¹⁶ HLA Sınıf I moleküllerinin ana görevi, virüs-tümör antijenleri gibi intrasitoplazmik yabancı antijenleri CD 8+ sitotoksik T hücrelerine sunmaktır.

2.2.2. HLA Sınıf II Molekülleri

HLA Sınıf II molekülleri; profesyonel olarak antijen sunan hücrelerin (APC), Dendritik Hücrelerin (DC), mononükleer fagositlerin (timik epital hücreleri ve B hücreleri) endotel hücrelerinin ve bazı aktive T lenfositlerinin yüzeyinde eksprese olurlar.^{17, 18} HLA-DR, DP ve DQ molekülleri olarak 3 ana izotopa ayrılır.

MHC II molekülleri birbirine non-kovalen bağlarla bağlı polimorfik bir α (32-34 kD) ve polimorfik bir β (29-32kD) zincirden oluşur. Her bir altbirim, hücre zarında sabitlenir ve iki hücre dışı alan, bir zar kapsayan alan ve bir de C-terminal sitoplazmik alan içerir. HLA Sınıf II molekülleri $\alpha\beta$ -heterodimer ailesinin üyeleridir. HLA Sınıf II moleküllerinin her 2 zinciri de polimorfik olup bu zincirlerin her biri $\alpha 1$, $\beta 1$ ve $\alpha 2$, $\beta 2$ olacak şekilde iki bölgede kıvrım yapar. Aralarındaki yarığın, HLA Sınıf I'deki eşleniğine göre daha esnek olduğu ve 10-30 rezidüden oluşan daha geniş peptidlerin bağlanabildiği $\alpha 1$ ve $\beta 1$ kıvrımlarının tepe noktası, molekülün polimorfizmin en sık görüldüğü kısmıdır. $\alpha 2$ kıvrımı HLA ile antijen bağlantısını stabilize eder. $\beta 2$ kıvrımı ise HLA molekülünün T hücre koreseptörü olan CD 4'e bağlanma bölgesidir. Bir kişide anne ve babadan geçen toplam 10-20 adet farklı HLA Sınıf II molekülü vardır. HLA Sınıf II moleküllerinin görevi fagosit edilen bakterileri CD4+ yardımcı T hücrelerine sunmaktır.^{10, 14, 19}

2.2.3. HLA Sınıf III ve IV Molekülleri

Bunların dışında, HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II molekülleri arasında kalan bölgeye yerleşen ve Kompleman yolu bileşenlerinden C2, C4a ve C4b bileşenlerinin yanında TNF gibi sitokinleri, 21-Hidroksilaz gibi non HLA molekülleri kodlasa da ve bulunduğu bölge itibariyle HLA Sınıf III olarak adlandırılmış olan bir bölge ve yine aynı bölgenin telomerik

ucunda konumlanan Sınıf IV isimli birer bölge daha mevcuttur. Sınıf IV bölgesi tarafından kodlanan moleküller daha çok inflamatuvar cevapla ilişkili gibi görünmekte olup otoimmün hastalıklarda rol oynuyor olması muhtemeldir.

Her iki bölge ürünleri de mevcut bilgilerimiz ışığında antijen sunumunda rol almamakta ve Sınıf II ve III molekülleri gibi polimorfizm göstermemektedirler.

2.3. Anti-HLA Antikorları (PRA)

Yüksek derecede farklılaşma potansiyeline sahip olan ve kişinin kendine özgü antijenik yapısının şekillenmesine aracılık eden HLA antijenlerinin, ister tedavi amaçlı uygulamalarla, ister diğer şekillerle, başka bireylerin dokularıyla karşılaşması, bu antijenlere karşı bağışık cevap gelişmesi sonucunu doğurmaktadır. HLA'ya karşı gelişen bağışık yanıtta ana unsur olan antikorlara PRA (Panel Reaktif Antikor) adı verilmektedir.

Klasik olarak kurgulanan bir PRA testi, toplumda aynı zamanda donör havuzu olarak da değerlendirilebilecek şekilde, toplumdan belli sayıda gönüllüden alınan lenfositlerin bulunduğu bir panele, PRA seviyesi değerlendirilmek istenen kişiden alınan serum örneğinin eklenerek, serumda antikor mevcudiyetinde oluşması beklenene lizis ve buna bağlı çökelme değerlendirilmesi esasına dayanır. Sonrasında çökelme yoğunluğuna göre PRA kabaca yüzde olarak değerlendirilir. Bu test modelinden de anlaşılacağı üzere, panel içerisinde bulunan antijenlerden ne kadar fazlasıyla reaksiyona girecek antikor varsa lizisin ve çökelmenin o kadar fazla olması ve ne kadar fazla çökelme varsa PRA yüzdesinin artan oranda yüksek olarak değerlendirileceği şekilde, örnek sahibinin, toplumun daha geniş bir yüzdesine karşı potansiyel olarak duyarlı olması beklenir.

Bir panel oluşturulduğunuzda, içine toplumdan rastgele seçilen bireylerden, potansiyel vericilerden, ya da spesifik bir gruptan veya bilinen bir antijen grubundan antijenik yapılar ekleyip böylece bir antijen havuzu oluşturmuş olursunuz. Önceleri toplumdaki bireylerden alınan lenfositlerle, günümüzde toplumda en çok görülen HLA

antijenlerinden oluşturulan içeriğin, sentetik araçlarla içinde barındırılacağı şekilde modern teknolojik ürünlerle oluşturulan bu antijen havuzu, bakılan antijenlere karşı antikor mevcudiyetini tahmini olarak göstermeye yarayan pratik bir yöntemdir. Elbette pozitif olarak değerlendirildiği durumda hangi antikorların pozitif olduğunu kesin belirleyemeyecek olması veya her donörün antijenik yapısının yaştan, kronik hastalıktan da etkilenecek şekilde farklılık gösterebileceği ve donörün antijenik yapısına karşı kesin bilgi vermeyecek olması gerçeğinin yanında, nakil ihtiyacı duyulan organdan veya donörden (canlı, kadavra) bağımsız her bireye bağımsız olarak uygulanıp durum hakkında bir takip rutini oluşturulmaya imkan vermesi çok büyük bir avantaj sağlamaktadır. Crossmatch gibi testler yapılmadan ön bilgi verebilmesi, böylece gereksiz testlerin önüne geçmesi, pek çok durumda alıcının ve vericinin çok farklı yerlerde olduğu durumlarda organın gereksiz yere uygun olmayan hastaya gönderilmesinin engellenmesi, desensitizasyon uygulamalarının etkinliğini izlemeye yarayacak şekilde monitörize edebilmesi gibi çok önemli faydaları da vardır.²⁰

Kişinin “kendine özgü” bir antijenik yapısı mevcutken ve kişi bunu genelde ömür boyu korurken, karşılaştığı etkenlere özgü olan sürekli çeşitlenen antikor repertuarı, bazen aşılama gibi istenen ve hayat kurtarıcıdır. Fakat bazende çarpaz reaksiyonlar üzerinden, bu antikorların istenmeyen veya beklenmeyen moleküllere karşı tepki vermesi ile organ nakli rejeksiyonlarında olduğu gibi nakledilen dokuya karşı immun cevap başlatılabilmesi gibi olumsuz bir durum olarak karşımıza çıkabilir.

2.4. PRA ve Organ Nakli

HLA’ya karşı gelişen bağışık yanıtta ana unsur olan antikorlar olarak PRA oluşumu, immun cevapta olduğu gibi arzu edilen bir durum olmaktan ziyade, özellikle kan transfüzyonu veya organ nakli gibi tedavi amacıyla yapılan uygulamalarda tedavinin başarısızlıkla sonuçlanması sonucuna götüren bir olgu olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Bugün organ nakillerinde en büyük sorun kişide, nakledilen organa karşı organ reddiyle sonuçlanabilecek bağışık yanıt gelişmesidir. Bağışık yanıt ve organ reddi sonradan gelişebileceği gibi, alıcının kanında daha önce geçirilmiş nakil, transfüzyon veya gebelik öyküsü gibi durumlarla zaten mevcut olan PRA'lar aracılığıyla da olabilmektedir. Alıcıda PRA tayini, organ nakilleri öncesi rutin olarak bakılmakta ve PRA (+) hastalar nakil için uygun olmayan adaylar olarak değerlendirilmektedir.

Terasaki ve ark.²¹ yaptığı çalışmada, yüksek PRA seviyelerinin ilk 1 yıl içinde greft hasarıyla ilişkili olduğu ve PRA seviyesinin sebep olarak kabul edilsin veya edilmesin, tüm solid organ nakillerinde, nakil başarısını öngörmeye çok iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir.²¹

Bugün geline nokta elbette immunsupresif tedavilerle daha uzun greft ömürleri sağlanabilse de anti HLA antikorları görülen bütün greftlerin redde gittiği gösteren yayınlar, transplantasyonun başarısıyla PRA arasındaki dramatik önemi vurgulamaları bakımından oldukça önemlidir.²²⁻²⁴

Akciğer kanseri bekleme listesindeki hastalarda PRA yüksekliği böbrek nakli bekleme listelerindekilerden düşük olsa da mevcudiyeti durumunda PRA pozitifliğinin akciğer nakilleri için de artmış risk getirdiği gösterilmiştir.²⁵

10.000 hastadan daha fazlasının değerlendirilmesiyle yapılan bir çalışmada, akciğer transplantasyonunda, yüksek PRA seviyelerinin (özellikle %25 üzeri seviyelerin) nakil başarısızlığıyla ilişkili olduğunun söylenmesi de dikkate değerdir.²⁶

Ayrıca akciğer transplantasyonu sonrası PRA pozitifliği bulunanlarla PRA negatif olanlar arasında akut rejeksiyon açısından anlamlı bir fark gözlenmese de, sensitize hastaların operasyon sonrası ventilasyon gereksinimi duyduğu median sürenin nonsensitize hastalara göre daha uzun olduğu, Bronşiolitis Obliterans gelişiminin daha fazla görüldüğü

ve sonuçta 2 yıllık sağ kalım süreleri arasında desensitize hastalar lehine %73'e %58'lik bir fark olduğu gözlenmiştir.²⁷

Kalp transplantasyonları öncesi PRA pozitifliğinin de hem daha erken ve ciddi rejeksiyon riski taşıdığı ve belirgin şekilde daha az sağ kalımla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{28, 29}

Tüm dünyada en çok gerçekleştirilen böbrek naklinden örnek vermek gerekirse, özellikle nakil öncesi %80 üzeri PRA seviyeleriyle seyreden olgularda, yaştan ve diyalizde geçirilen süreden bağımsız olarak akut ve kronik rejeksiyon ve ölüm oranlarında artış vardır.²² Bunun yanında, yüksek PRA seviyelerinin sadece greft ömrüyle ters ilişkisi mevcut olmayıp, diğer pek çok tıbbi sorunla da ilişkisi var gibi görünmektedir. Lim ve ark.³⁰ tarafından 2015 yılında yapılan çalışmaya göre, %50 ve üzeri PRA seviyeleri olanların özellikle enfeksiyon gelişimi yönünden daha riskli oldukları, ve detayda % 0 PRA seviyesiyle %80 PRA seviyesine ulaşmış olanlar arasında 10 yıllık greft sağkalımında da, greft ömrü dışında enfeksiyonlar başta olmak üzere her türlü başka nedenlerden hasta ölümü arasında da yaklaşık %20'ye varan oranlarda yüksek PRA seviyesi olanlar aleyhine fark olduğu, ayrıca de novo kanser gelişimi ve lenfoproliferatif hastalık gelişimi açısından da yine %80 üzeri PRA seviyelerine sahip olanlarda belirgin bir artış mevcut olduğu belirtilmiştir.

Yukarıda belirtilenlerden de anlaşılabacağı üzere yüksek PRA seviyeleri nakil öncesi bir risk olarak kabul edilmekte ve uygun donör bulunsa bile hastanın nakil şansını engellemektedir. Rutin pratikte, hastalardan nakil öncesi düzenli aralıklarla PRA alınması önerilmekte ve nakil için bu PRA seviyelerinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. PRA seviyeleri zamanla negatifleşebilmekte ve bu durumda hastalar mevcut PRA değerlerine göre değerlendirilebilmektedir. Ancak, Cardella ve ark.³¹. tarafından yapılan çalışmaya göre, önceden pozitifken sonradan negatifleşen hastalarda Hiperakut rejeksiyon gelişmesi beklenmese bile sıfıra inmiş değildir ve nakilden 3 ay sonra olguların %40'ında

antikor aracılı rejeksiyon geliştiği gözlenmiştir. Aynı çalışmaya göre sonradan negatifleşen hastalardan %27'sine mevcut B hücre Crossmatch pozitifliğine rağmen nakil yapılmış, ancak nakillerin %75'i 16 ay sonra organ kaybı ile sonuçlanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada; sonradan negatiflik gelişse bile geçirilmiş pozitifliğin uzun müddet risk faktörü olarak kalmaya devam ettiği ve nakil için kesin bir kontrendikasyon olmamakla birlikte açık bir risk faktörü olduğunu söylemektedir.³²

Organ nakli başlığı altında bahsini ettiğimiz sayılara göre, böbrek, karaciğer, pankreas, kalp ve ince barsak için sadece Türkiye'de organ nakli bekleme listelerindeki hasta sayısı (253.820) ile transplantasyon gerçekleştirilen hasta sayısı (53.667) arasındaki uçurum düşünüldüğünde, kaynakların ve imkanların sınırlı olduğu böyle bir durumda PRA pozitifliğinin sadece rejeksiyon sorununu getirmeyeceği, aynı zamanda pozitifliği durumunda nakil şansını en iyi ihtimalle erteleyerek direkt olarak bekleme sürelerini uzatacağı, dolaylı olarak sağlık maliyetlerini de artıracacağı da açıktır. Ayrıca her bir organın hayati derecede önem arzettiği ve istatistiklerdeki her "1" sayısının sayısal değerinden çok daha fazlasını ifade ettiği nakil senaryosunda, greft yıkımına yol açabilme ihtimali bile hem birey, hem toplum, hem süreci finanse eden ekonomiler için telafi edilmesi çok zor olan kayıplar getirmektedir.

PRA pozitifliğinin hem greft sağ kalımı hem nakil sonrası sorunlarla olan negatif korelasyonu, hemde nakil öncesi çekinceler gibi nedenlerle bekleme sürelerini uzatması, hastanın tedavi şansını geciktirmesi veya elinden alabilmesi gibi nedenler düşünüldüğünde maliyetten bağımsız düşünüldüğünde bile konunun ne kadar hayati bir önem arzettiği aşikardır.

2.5. Gebelik ve PRA

Hem fizyolojik bir süreç olan, hem de anne adayının "kendinden olmayan genler barındıran" bir yabancıya ev sahipliği yaptığı ve moleküler düzeyde her karşılaşmanın

immünolojik cevapları tetikleyebileceği riskli bir süreç olan gebelik, PRA ile ilişkileri bakımından da ayrı bir bakışla değerlendirilmeyi hak etmektedir.

Gebeliğin, HLA immunizasyonu ve dolayısıyla PRA pozitifliği gelişimi için doğal bir risk faktörü olduğu üzerinde mutabakat olan bir konudur. Ancak gebelik öyküsü olan kadınlarda HLA pozitifliği çalışmaları sıklıkla düşük çözünürlüklü olarak kabul edilen kompleman dayalı sitotoksosite (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC) yöntemi ile bakılmış olup % 18-30 gibi bir pozitiflik oranından bahsedilmektedir.³³⁻³⁵ Flow Sitometri gibi daha yüksek çözünürlüklü çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olmakla beraber, bu çalışmalar genellikle gebelik döneminden bağımsız dönemlerde donör olarak gönüllü olan kadınlarda yapılan çalışmalardır.^{36, 37}

Gebelikte yarısı anneden, yarısı babadan gelen genlerle anne için semi-allograft olarak adlandırılabilen yeni bir birey olduğundan, özellikle sitorofoblastlar tarafından HLA-G ekspresyonu gibi bu birey için vücudun reaksiyon geliştirmesini önleyici tolerans mekanizmalarının gelişmesi ve bu mekanizmaların işlevindeki farklılıklar üzerinden bazı gebelerde diğerlerinden daha kolay olarak immunizasyon gelişmesi beklenebilecek bir durumdur (1-4). Ayrıca artan gebelik ve çocuk sayısı ile korele olarak artacak şekilde immunizasyon söz konusudur. Tek doğum öyküsü olan kadınlarda yaklaşık % 47'ye kadar çıkabilen immunizasyon oranı, 3 ve üzeri doğum yapmış kadınlarda %74'e kadar ulaşmaktadır.³⁸

Bugün organ nakli bekleme listesindeki veya donör adaylarındaki kadınların pek çoğu önceden gebelik geçirmiş olan kadınlardır, ancak listelerin gebelik dönemlerinden bağımsız olması ve aradan geçen uzun zaman dolayısıyla bu pozitiflikler içerisindeki gebeliğin özgün rolünü belirleyebilmek oldukça güçtür. Ayrıca gebelikte ağırlıklı olarak immun tolerans ve bu immun mekanizmaların moleküler temelleri üzerinde durulduğundan,

gebeliğin tek başına kendi değişkenleriyle ele alındığı çalışmalar alanında boşluklar mevcuttur.

Gebelikte her şeyden önce kişide eşine karşı antikorların gelişme ihtimali, her ne kadar plasental bariyer söz konusu olsa da genetik yapısı farklı bir bireyle umbilikal ven üzerinden etkileşimde bulunma durumu, gebelik esnasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlara enfeksiyonlara/dış etkenlere açık hale gelme ve gebeliğin, diğer risk faktörleri arasında bulunan kan transfüzyonu ihtiyacına sebebiyet verebilme ihtimali gibi pek çok değişken söz konusudur. Hangi mekanizmayla olursa olsun PRA pozitifliği gelişmesinin transplantasyon öncesi dönemdeki rolünün yanısıra, gebelikte anti HLA immunizasyonu gelişmesinin (özellikle erken gebelik döneminde anti HLA immunizasyonunun bulunmasının) tekrarlayan düşükler, erken doğum, anti-fetal red gibi olaylarla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur.^{39, 40}

Bunun yanında doğum yöntemlerinden biri olan sezaryen doğum, vajinal doğum ile karşılaştırıldığında enfeksiyon riskinde 5-20 kat artışla ilişkilendirilmektedir. Klinik olarak ateş yanında özellikle yara yeri enfeksiyonu ve endometrit olmak üzere bakteriyemi, pelvik abse, septik şok, pelvik ven tromboflebiti, üriner sistem enfeksiyonu, nekrotizan fasiit gibi komplikasyonlar ve uzun dönemde özellikle çocukluk çağı astımı ve alerjik hastalıklar sezaryen doğumla beraber artan sıklıkta görülmektedir.⁴¹⁻⁴³

Kadın Hastalıkları ve Doğum veya Çocuk Hastalıkları uzmanlık alanlarından bakıldığında erken doğum, tekrarlayan düşük gibi durumlar doğurganlık dönemine özgü anne yaşı, gebelik sayısı, çoğul gebelik gibi değişkenler açısından incelenirken ve organ nakli için yapılan araştırmalardaysa yukarıda bahsedilen hasta gruplarıyla çalışıldığından, gebeliğin, özellikle sezaryen doğumun PRA pozitifliği gelişimiyle ilişkisinin incelenmesi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.6. PRA Tespitinde Kullanılan Yöntemler

PRA testinde kullanılan yöntemleri herşeyden önce hücre tabanlı ve Solid Faz yöntemler olarak 2 ana gruba ayırmak mümkündür. Hücre tabanlı yöntemlerde daha önce de PRA başlığı altında bahsi geçtiği gibi; alıcının serumu, potansiyel donör ve toplumdaki genel antijen repertuarını temsil etmesi beklenecek şekilde çeşitlendirilmiş bir T ve B hücre havuzuyla (dolayısıyla bu hücrelerin yüzeylerinde bulunması beklenen HLA Sınıf I ve Sınıf II moleküllerini de barındıran bir antijen havuzuyla) muamele edilir. Antikor mevcudiyeti durumunda oluşacak antijen-antikor kompleksi, C1q proteini üzerinden vücudun etkin savunma mekanizmalarından biri olan Kompleman sisteminin aktifleşmesine sebep olur. Kompleman aktivasyonu tetiklenen reaksiyonlar sonucu, Membran Atak Kompleksi (MAK) oluşumu ve sonuçta etkilenen hücrelerin lizisi ile sonuçlanan ve Complement Dependent Cytotoxicity (CDC) olarak isimlendirilen sürecin gözlemlenmesi söz konusudur.⁴⁴ CDC'nin ucuz olması, yüksek teknolojik ürünlere ihtiyaç göstermemesi gibi nedenlerle uygulamada oldukça önemli bir yer tutsa da; canlı hücre gerektirmesi ve bu hücre hazırlama işinin hem tecrübe gerektirmesi, hem hücre canlılığının uzun süre sağlanmasının zor olması, öznel okuma kriterleri ve farklı yerlerde-farklı zamanlarda, farklı kişiler ve farklı tecrübedekiler tarafından yapılması sonucu bazen laboratuvarlar arasında, bazen aynı laboratuvar içinde bile birbirinden farklı sonuçlar getirilecek şekilde standardize edilmesinin zor olması, non-HLA antijenlere karşı da oluşabilecek reaksiyonların gözlemlenebilmesi, Sınıf I ve Sınıf II ayrımı için ek yöntemler gerektirmesi ve zaman alması gibi dezavantajları vardır.^{45, 46}

Hücre temelli yöntemler yerine, son yıllarda, canlı hücre gerektirmeyen ve alıcı serumunun, seçilmiş antijenik yapıların bir takım teknolojik araçlar (boncuklar, çubuklar vb.) üzerine tutturulduğu yüzeylerle muamele edildiği yöntemler geliştirilmiştir.⁴⁷ Sensitiviteleri ve spesifiteleri CDC'den yüksek olan ELISA ve Flow Sitometri gibi

yöntemlerle başlayıp Luminex gibi teknolojilerle de genişletilen bu yöntemlerle PRA analizi yüzeylere tutturulan antijen sayısının, türünün değiştirilmesiyle hangi antijenler isteniyorsa o antijen grubuna veya antijene özgü antikor mevcudiyetinin sorgulanabilmesi mümkün olabilmektedir.⁴⁸ Bu durumda artık PRA bakılırken genel olarak varlığının/yokluğunun sorgulandığı “Tarama yöntemleri” ve ayrıntılı olarak seçilen antijenin veya antijen grubunun sorgulanıp bakılması istenen antikorların sorgulanabildiği “Tanımlama yöntemleri” olarak başlıklandırmak mümkündür. Buna göre tarama ve tanımlama yöntemleri Tablo 2.1 de verilmiştir.

Tablo 2.1. PRA Tarama ve Tanımlama yöntemleri

Tarama yöntemleri	Tanımlama Yöntemleri
ELISA	Spesifik Flow PRA
Flow PRA	LSA (Luminex Single Antigen Test) SAB (Single Antigen Beads)
Luminex PRA (Luminex Bead Assay)	

Bu yöntemlerin de elbette kullanılan boncukların veya çubukların üzerlerinde yer almaya imkan verebildiği antijen sayısı ve bir arada okunmaya izin verebildiği boncuk miktarı gibi sebeplerde bu boncukların yerleştirildiği çok fazla kuyucukla çalışma gerektirebilmesi (ELISA için), seçilen antijenlerin toplumu yansıtmayabilme ihtimali, standardizasyona daha yatkın olmaları avantajının yanında teknolojik ve pahalı yöntemler olmaları gibi dezavantajları vardır.⁴⁵

Bu yöntemlerden kısaca bahsetmek gerekirse:

2.6.1. Elisa PRA

1941’de antikorları flüoresan boyalarla etiketleyerek gösteren İmmunfloresan’ın bulunması ve 1960’da RIA yöntemi (Radio Immun Assay) geliştirilmiştir.^{49, 50} Bunun ardından radyoaktif işaretlemeyle yürütülen bu yöntemin, radyoaktivitenin sağlık üzerindeki

potansiyel risklerinden dolayı daha güvenli alternatiflerinin araştırılmaya başlanmasıyla 1971 yılında Eva Engvall ve Peter Perlman tarafından eşzamanlı olarak hormon veya virüs varlığını tespit için antikor kullanan ve radyoaktif işaretleme yerine enzimatik etiketleme esasına dayanan ELISA yöntemi geliştirilmiştir.⁵¹ Bu devrim niteliğinde gelişmeyle günümüzde anti HLA antikorlarının tespitinde kullanılan solid faz test yöntemlerinin temeli atılmıştır.

ELISA yönteminde, hastanın serumu, insan Class-I ve Class II antijenleriyle önceden kaplanmış olan plaklarla muamele edilir. Ortama anti-human antikorlar (AHG) eklenerek antikor mevcudiyetinde oluşan antijen-antikor kompleksindeki antikorların bu AHG'ler tarafından yakalanması ve sonrasında yöntem adı verecek şekilde bir enzimle işaretli anti human antikorların mevcut ortama eklenerek varsa önceden oluşmuş komplekslere bağlanmaları sağlanır. Sonraki aşamada ise enzimin substratı ortama eklenerek eğer bağlanma gerçekleşmişse enzimle substrat arasında olan reaksiyon sonucu oluşan renk değişimi optik okuyucuda okunarak test sonuçlandırılır.

2.6.2. Flow PRA ve Flow Spesifik PRA

Bir solid faz yöntem olan ve yine seçilmiş bir antijen havuzuyla yürütülen bu yöntemde de toplumu temsil etmek üzere seçilmiş antijenler, boncuklar üzerine yerleştirilerek, serumla muamele edildiklerinde antikor mevcudiyetinde oluşacak bağlanmanın yöntem özeğü şekilde okunması durumu söz konusudur. Akım sitometrisi, hücreleri (bu durumda boncukları) yüzeylerindeki bir takım belirteçlere ve fiziksel veya kimyasal özelliklerine göre tespit etmeye yarayan bir yöntemdir. Hücrelerin veya parçacıkların bir sıra halinde bir ışık kaynağının önünden geçerken optik ve ışıyım özelliklerinin tespit edilerek okunması esasına dayanır.

Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin üzerlerine yerleştirildiğı boncuklarla yapılan ve dolayısıyla Sınıf I veya Sınıf II antijenlerine karşı antijen-antikor kompleksi oluşumu

hakkında bilgi veren bir tarama testi olarak Flow PRA uygulamasının yanında, boncuk sayısının ve boyut çeşitliliğinin de artırılarak, her iki sınıfa ait antijenlerin birer boncuk yerine belirli ama daha sınırlı antijeni barındıran daha fazla boncukla temsil edildiği ve hangi boncuklar üzerinde antijen-antikor kompleksine dair ışıma gerçekleştiyse o boncuğun üzerindeki antijen grubu varlığına dair daha detaylı sonuç veren Spesifik Flow PRA denilen yöntem de mevcuttur.

2.6.3. Luminex Bead Assay Tarama (Luminex PRA)

Luminex, aslında temelde akım sitometrisi temeline dayanan bir floresan işaretleme yöntemidir. Luminex PRA teknolojisinde, alıcı serumuyla muamele etmek için, toplumda sık görülen antijenleri temsil eden HLA antijenleriyle kaplı mikroboncuklar kullanılır. Klasik floresan akım yöntemlerinden veya ELISA'dan farklı olarak, kullanılan bu mikroboncukların da her birinin farklı floresan ışıma vermesi ve böylece tek seferde 100 farklı ışıma tipi ve dolayısıyla 100 farklı antijen veya antijen grubu tespit edebilme özelliğine sahiptir. Kullanılan kite göre Sınıf I – Sınıf II veya daha dar antijen grubu, hatta her biri tek antijenle işaretlenmiş boncukların kullanılmasıyla teker teker antijen ayrımı da yapılabilir. Yöntem esas olarak alıcı serumu ile muamele edilen bu boncuklardaki antijenlere uygun antikor varlığında önce antijen-antikor bağlanmasının gerçekleşmesi ve tespit edilmesi temeline dayanır. Ardından PE ile işaretli anti insan IgG eklenmesi, yöntemin prosedürüne uygun şekilde biraraya getirilen bu karışımın, içerisinde 2 lazer bulunan cihaza yerleştirilerek flüoresan akım yöntemiyle incelenmesidir. Karışımı içeren sıvı cihazdan ilk geçişinde mikroboncuklar boyutlarına göre, ikinci geçişte boyar madde olarak eklenmiş olan PE ile işaretli anti insan IgG ile bağlı olup olmamalarına göre taranır. Her biri farklı renkte floresan ışıma veren mikroboncuklardan alınan Median Fluorescent Intensity (MFI) yansıma değerleri cihazın yazılımı tarafından değerlendirilir ve üç negatif kontrol boncuğundan gelen ışıma değerleri düşülerek son değer 3 satırda sunulur.

2.6.4. SAB/LSA Yüksek Çözünürlüklü PRA Tanımlama

Yukarıda bahsedildiği gibi yine Luminex'in herbiri farklı ışıma kapasitesine sahip mikroboncukların kullanıldığı bu yöntemin de mantığı aynıdır. Luminex Bead Assay'den farkı ise bu sefer mikroboncukların herbirine belirli grup antijenler yerine tek bir antijenin yerleştirilmiş olması ve tek seferde 100 farklı boncuk üzerinde sunulan 100 farklı antijene kadar özgü antikor varlığının tespit edilebilmesine imkan tanınmasıdır.

Var olan pek çok epitopa veya allel spesifik HLA alloantikorlarından hangisine karşı antikor var olduğunu tespit edilebildiği için Donör Spesifik Antikor (DSA) tayini olarak da adlandırılmaktadır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Çalışmaya, 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, kendilerinin ve eşlerinin kan grupları, önceki doğum bilgileri kaydedilen ve kanları alınan gebeler bilgilendirildi. Çalışma “doğum öncesinde PRA (-) olan” gebelerle yapılacağından, gebelik öncesi Sınıf I için (+) bulunan 12, Sınıf II için (+) bulunan 6 gebe dahil toplam 15 gebe çalışmadan çıkarıldı (3 gebe hem Sınıf I hem Sınıf II için ortak olacak şekilde pozitif). Çalışmaya devam edilecek 86 hastayla doğumdan sonra 4. haftada iletişime geçildi ve bebek kan grubu bilgisiyle beraber tekrar kan alınarak serumları elde edildi.

Çalışmamızın hasta seçimine Corona pandemisinden ve Corona aşısı uygulamalarından önce başlanmıştı. Pandemi dönemi hastalara ulaşmamızı ciddi anlamda kesintiye uğratmış olsa da, sonraki dönemde ulaşılabilen gebeler de dahil olmak üzere çalışma grubumuzun hiçbirisinde Corona pozitifliği ve aşılama öyküsü mevcut değildi.

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 şekilde seçilerek kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

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 (Ek-3). Daha sonra ilgili Etik Kurul kararıyla Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

(BAP) Koordinasyon Birimi'ne başvurulmuş ve 7188 proje ID'si ile numaralandırılan projemiz, BAP tarafından desteklenmiştir.

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 (Ek-4).

3.2. Metot

Çalışma için başlangıçta serumları elde edilen 101 gebenin doğum öncesine ve ardından çalışmaya devam edilen 86 gebenin kanlarından elde edilen doğum sonrasına ait serumlar, Immucor Lifecodes® Class I and Class II PRA kiti kullanılarak (Lifecodes LifeScreen Deluxe (Luminex® Screening Assay) cihazı ile gerçekleştirilen Flow sitometri işlemi ile antikor tayini yapıldı. Sonrasında Quick-Type programında analiz edildi. Elde edilen verilerle IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile analiz yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Antikor tayini prosedürü:

1. Alınan kanlar (hem gebelik öncesi hem sonrası) alındıktan sonra santrifüj cihazından 5000 devirde 5 dakika çevrilerek serumlar elde edildi, elde edilen serumlar kullanılacaksa +4 derecede, saklanacaksa -20 derecede muhafaza edildi.

2. Elde edilen serumlardan PRA çalışma aşamasında aşağıdaki basamaklar takip edildi:

2.1. Her bir kuyucuğa bir serum konulacak şekilde Millipore filtreli plate'ler kullanılarak serum sayısı adedinde kuyucuk belirlendi.

2.2. 300 mikrolitre distile su boş kuyulara eklenerek ıslatıldı. 2-5 dakika sonra vakumlandı.

2.3. Bu sırada kit içerisinde bulunan bead'ler 30 saniye santrifüj edildi ve sonrasında vortexlendi. Her bir kuyuya sırasıyla aşağıdakiler eklendi:

40 mikrolitre Wash Buffer

12.5 mikrolitre serum örneği

5 mikrolitre HLA I/II beads

2.4. En son beadler eklendikten sonra tepsinin üzeri kapatılarak ışıktan uzak tutuldu. Oda ısısında rotatorda 30 dakika inkubasyon sürecine tabi tutuldu.

2.5. Inkubasyon sırasında aşağıdaki konjugat hazırlandı ve 2.8'deki basamağa kadar karanlıkta saklandı:

(Örnek sayısı + 1) x 45 mikrolitre wash buffer

(Örnek sayısı + 1) x 5 mikrolitre konjugat (kitle hazır olarak gelen)

2.6. Yarım saatlik inkubasyondan sonra plate üzerindeki tüm kuyucuklara 100 mikrolitre wash buffer eklendi, karıştırıldı ve aspire edildi.

2.7. Ardından tüm kuyulara tekrar 250 mikrolitre wash buffer eklendi, yıkandı ve bu işlem 3 defa tekrar edildi.

2.8. Karanlıkta bekletilen konjugattan 50'şer mikrolitre tüm kuyulara eklendi.

2.9. Tepsinin üzeri kapatıldı ve ışıktan uzak tutuldu. Oda ısısında rotatorda 30 dakika inkubasyon sürecine tabi tutuldu.

2.10. İnkubasyon süresi sonunda tüm kuyulara 150'şer mikrolitre wash buffer eklendi ve karıştırıldı.

2.11. Hazırlanan tepsi Luminex/ Life-Match cihazında okutuldu.

3.12. Cihazdan alınan veriler Quick-Type programında analiz edildi.

Quick-Time programından alınan verilerde, her bir gebe için bakıldığında, 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 (+) olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 2019-2022 yılları arasında Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Aile Sağlığı Merkezleri'nden hizmet almak için başvuran ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, çeşitli yaş, kan grubu, gebelik ve doğum sayısına sahip 101 gebeden doğum öncesi ve doğum sonrası (doğumdan yaklaşık 1 ay kadar sonra) kan alınarak, alınan kanlardan elde edilen serumlar Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyoloji A.B.D. Laboratuvarı'ndaki Luminex PRA cihazıyla çalışıldı ve ilgili gebelerin doğum öncesi ve sonrası serumlarında PRA mevcudiyeti bilgisine ulaşıldı. Çalışmanın başlangıcında gebe seçimi yapılırken PRA konusunda bilgi sahibi olunamadığından, doğum öncesi Sınıf I veya Sınıf II antikorlarından en az biri (+) olan 15 gebe çalışmadan çıkarılarak, çalışmaya serumlarında doğum öncesinde Sınıf I ve Sınıf II PRA (-) olan 86 gebe ile devam edildi.

Kontrol grubu 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 bu gruba PRA taraması 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.

Yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, anne-baba kan grubu gibi parametreleri önceden belli olsa da bebek kan grubu, doğum yöntemi gibi parametrelerin şekillenmesi için doğum sonrası beklenmek zorunda kalan bu gebeler, belirtilen gruplara göre sınıflandırıldı ve yaşa göre 20-24, 25-29, 30-34 yaşlar arası ve en son 35 yaş ve üzeri olacak şekilde 4 gruba; gebelik ve doğum sayılarına göre 1 gebelik veya doğum, 2 gebelik veya doğum ve 3 ve üzeri gebelik veya doğum sayısı olmak üzere 3'er gruba; doğum yöntemine göre normal veya sezeryan olarak 2 gruba ayrılmanın dışında, anne, baba ve bebek kan gruplarına, anne, baba

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

Çalışmanın sonucunda, çalışmaya dahil edilen 86 gebeden toplamda 44'ünün (% 51.2) normal yolla, 42'sinin (% 48.8) ise sezaryen yöntemiyle doğum yaptığı tespit edildi. Yaş ortalamaları gebelerde 30 ± 5.3 kontrol grubunda ise 27 ± 4.3 olarak tespit edildi ($p=0.002$).

Tüm çalışma gurubunda tespit edilen PRA(+) oranları ve kontrol grubuyla beraber doğum yöntemine göre dağılımları Tablo 4.1'de verilmiştir. Başlangıçta PRA pozitifliği mevcut olmayan bu 86 gebenin 8 tanesinde (% 9.3) Sınıf I PRA pozitifliği, 13 tanesinde (% 15.1) de Sınıf II PRA pozitifliği geliştiği görüldü. Bunların 4'ünde (% 4.6) de Sınıf I ve Sınıf II PRA pozitifliği gelişti ve böylece toplamda Sınıf I veya Sınıf II antikorlarından en az bir tanesinde pozitiflik gelişmiş olan 17 (% 19.8) gebe olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.1. Doğum Yöntemine Göre PRA(+) Oranları

	Sezaryan doğum (n=42)	Normal doğum (n=44)	Toplam doğum (n=86)	Kontrol gurubu (n=40)
CI PRA(+)	7 (%16.6)	1 (%2.3)	8 (%9.3)	2 (%5)
CII PRA(+)	11 (%26)	2 (%4.5)	13(%15.1)	1(%2.5)
CI+CII PRA(+)	4 (%9.5)	0(%0)	4(%4.6)	0(%0)
Toplam PRA(+)	14 (%32.5)	3(%8)	17(%19.8)	3(%7.5)

Doğum yöntemine göre PRA pozitiflik oranları incelendiğinde; sezeryan doğumda 7'si (% 16.6, n=42) Sınıf I antijenlerine karşı, 11'i (% 26, n=42) Sınıf II antijenlerine karşı olmak üzere (4 tanesi (% 9.5, n=42) Sınıf I ve Sınıf II antijenleri için antikor geliştirdiğinden) toplam 14 (% 32.5, n=42) , normal doğumda 1'i (% 2.3, n=44) Sınıf I antijenlerine, 2'si (%4.5, n=44) Sınıf II antijenlerine karşı olmak üzere toplam 3 adet (%8, n=44) PRA pozitifliğiyle sonuçlanan doğum gerçekleştiği görüldü. Normal doğum grubunda Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin ikisine birden antikor gelişen gebe görülmedi (Tablo 4.1). Doğum

sonrasında hem Sınıf I hem Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişen 4 (% 4.6, n=86) gebenin tamamı sezeryan grubundaydı. Kontrol grubunda ise 2'si (% 5, n=40) Sınıf I antijenlerine 1'i (% 2.5, n=40) Sınıf II antijenlerine karşı olmak üzere toplam 3 (% 7.5, n=40) kişinin PRA pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Doğumun, toplam olarak ve doğum yöntemlerine göre dağıtılmış olarak kontrol grubuyla karşılaştırmalı analizi Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Doğum Yöntemine Göre PRA(+)'lik Analizi

	Sezeryan (n=42)	Normal (n=44)	Kontrol (n=40)	P=	Post-hoc	Toplam doğum (n=86)	Kontrol (n=40)	P=
CI PRA(+)	7 (%16.6)	1(%2.3)	2(%5)	0.034*	Sez-Norm, Sez-kont **	8(%9.3)	2(%5)	0.633
CII PRA(+)	11 (%26)	2(%4.5)	1(%2.5)	0.001*	Sez-Norm, Sez-kont	13(%15.1)	1(%2.5)	0.037*
CI+CII PRA(+)	4 (%9.5)	0(%0)	0(%0)	0.02*	Sez-Norm, Sez-kont	4(%4.6)	0(%0)	0.306
Toplam PRA(+)	14 (%32.5)	3(%8)	3(%7.5)	0.001*	Sez-Norm, Sez-kont	17(%19.8)	3(%7.5)	0.079

*, p<0.05; istatistiksel olarak anlamlıdır.

** sez: sezaryen, norm: normal, kont: kontrol

Doğum yöntemine göre PRA(+) oranları incelenerek hem sezeryan ve normal doğumlarda, hem toplam gebelikte gelişen PRA pozitiflikleri kontrol grubuyla birlikte değerlendirilip istatistiksel analizler yapıldığında aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Sınıf I antijenlerine karşı PRA gelişimi bakımından normal veya sezeryan ayırımı yapılmaksızın toplam doğum grubu ve kontrol grubunun PRA oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Doğum gerçekleştirenlerin doğum yöntemine bağlı olarak PRA pozitifliği gelişme oranı değerlendirildiğinde sezeryan doğum grubunda, Sınıf I antijenlerine karşı PRA pozitifliği bulunma oranı, normal doğum ve kontrol gruplarına göre anlamlı bulundu (p=0.034).

- Sınıf II antijenlerine karşı PRA pozitifliğine bakıldığında ise hem gebeliklerin birlikte değerlendirildiği toplam doğum grubunda kontrol grubuna göre ($p=0,037$), hem de yine sezeryan grubunda normal doğum ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$).
- Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden PRA pozitifliği gelişmesi açısından bakıldığında, yine tüm doğumlardaki toplam doğum grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, post-hoc analizinde sezeryan grubuyla normal doğum grubu ve sezeryan doğumla kontrol grubunda olduğu belirtilecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.02$)
- Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden hangisine karşı geliştiğine bakılmaksızın toplam PRA pozitifliği açısından değerlendirildiğinde, toplam gebelik grubuyla kontrol grubundaki oran arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, post-hoc analizinde sezeryan grubuyla normal doğum grubu ve sezeryan doğumla kontrol grubunda olduğu belirtilecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$)

Buna göre, sezaryen doğumda, normal doğum ve kontrol gruplarının her ikisine göre; hem tek başlarına Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden birine karşı, hem Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin ikisine birden, hem Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor gelişmesi açısından riskin artmış olduğu değerlendirildi.

Ayrıca toplam doğum grubuna göre değerlendirildiğinde, normal veya sezaryen ayırımı yapılmaksızın doğum yapmış grupta, kontrol grubuna göre, Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişmesi açısından riskin artmış olduğu değerlendirildi.

Bu sonuçlara göre değerlendirildiğinde, doğum yapanlarda yapmamış olanlara göre artmış riskin, ağırlıklı olarak sezaryen doğum kaynaklı olduğu değerlendirilebilir.

Gebelik sayılarına göre gebelerin kontrol grubuyla karşılaştırmalı analizi Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gebelik Sayılarına Göre PRA (+)’lik Analizi

	1 Gebelik (n=27)	2 Gebelik (n=29)	3 ve üzeri (n=30)	Kontrol (n=40)	P=	Post-hoc
CI PRA(+)	3 (%11.1)	3(%10.3)	2(%6.7)	2(%5)	0.764	
CII PRA(+)	3(%11.1)	5(%17.2)	5(%16.7)	1(%2.5)	0.127	
CI+CII PRA(+)	1(%3.7)	3(%10.3)	0(%0)	0(%0)	0.043*	2 Geb – 3 Geb, 2 Geb - Kont
Toplam PRA(+)	5 (%18.5)	5(%17.2)	7(%23.3)	3(%7.5)	0.281	

*; p<0.05; istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gebeler, gebelik sayılarına göre, ilk gebeliği olanlar (n=27), 2. gebeliği olanlar (n=29), 3. veya üzeri gebeliği olanlar (n=30) olarak gruplara ayrılıp, PRA pozitifliği açısından kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak istatistiksel analizler yapıldığında aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- İlk gebeliği olan 27 kişiden 3’ünde (% 11.1) ya Sınıf I ya Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişmiştir. Bunlardan 1’inde (% 3.7) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 5’inde (% 18.5) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.
- 2. gebeliği olan 29 kişiden 3’ünde (% 10.3) Sınıf I antijenlerine karşı, 5’inde (% 17.2) Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişmiştir. Bunlardan 3’ünde (% 10.3) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 5’inde (% 17.2) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.
- 3 ve üzeri gebeliği olan 30 kişiden 2’sinde (% 6.7) Sınıf I antijenlerine karşı, 5’inde (% 16.7) Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişmiştir. Bu grupta Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden antikor geliştiren gebe olmadığı gibi,

toplamda ise 7'sinde (% 23.3) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

- Yalnız Sınıf I antijenlerine veya Sınıf II antijenlerine karşı PRA gelişimi açısından ve toplam PRA pozitifliği gelişimi açısından gebelik sayılarına göre oluşturulan alt gruplar kontrol grubuyla beraber incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin ikisine birden antikor gelişmesine göre bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunup ($p= 0.043$) post-hoc analizi ile farkın, 2 gebelik grubuyla 3 ve üzeri gebelik grubu ve yine 2 gebelik grubuyla kontrol grubu arasında olduğu değerlendirildi.

Doğum sayılarına göre gebelerin kontrol grubuyla karşılaştırmalı analizi Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Doğum Sayılarına Göre PRA (+)'lik Analizi

	1 Doğum (n=33)	2 Doğum (n=34)	3 ve üzeri (n=19)	Kontrol (n=40)	P=
CI PRA(+)	3(%9)	4(%11.8)	1(%5.2)	2(%5)	0.765
CII PRA(+)	3(%9)	6(%17.7)	4(%21)	1(%2.5)	0.066
CI+CII PRA(+)	1(%3)	3(%8.8)	0(%0)	0(%0)	0.158
Toplam PRA(+)	5(%15.1)	7(%20.5)	5(%26.3)	3(%7.5)	0.212

Gebeler, doğum sayılarına göre, ilk doğumu olanlar (n=33), 2. doğumu olanlar (n=34), 3. veya üzeri doğumu olanlar (n=19) olarak gruplara ayrılıp, PRA pozitifliği açısından kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak istatistiksel analizler yapıldığında, aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

1. doğumu olan 33 kişiden 3'er tanesinde (% 9) ya Sınıf I ya Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişti. Bunlardan 1'inde (% 3) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine

birden, toplamda ise 5'inde (% 15.1) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

2. doğumu olan 34 kişiden 4'ünde (% 11.8) Sınıf I antijenlerine karşı, 6'sında (% 17.7) ise Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişti. Bunlardan 3'ünde (% 8.8) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 7'sinde (% 20.5) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

3 ve üzeri doğumu olan 19 kişiden 1'inde (% 5.2) Sınıf I antijenlerine karşı, 4'ünde (% 21) ise Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişti. Bu grupta Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden antikor geliştiren gebe olmadığı gibi, toplamda ise 5'inde (% 26.3) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

PRA gelişime göre satırlarda gösterilen her 4 duruma göre de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anne-bebek ABO ve RH kan grubu uyum durumuna göre karşılaştırmalı analiz Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. 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)	0.654
CII PRA(+)	9 (%14.8)	4(%16)	1	6(%8.7)	7(%41.2)	0.003*
CI+CII PRA(+)	3(%4.9)	1(%4)	1	2(%2.9)	2(%11.8)	0.173
Toplam PRA(+)	12 (%19.6)	5(%20)	1	10(%14.5)	7(%41.2)	0.036*

*, p<0.05; istatistiksel olarak anlamlıdır.

Anne-bebek ABO ve Rh Kan grubu uyum durumuna göre anne ve bebeğin ABO kan grupları uyumu olanlar (n= 61, % 71), ABO kan grupları uyumsuz olanlar (n=25, % 29), anne ve bebek RH uyumu olanlar (n=69, % 80.2), anne ve bebek Rh uyumu olmayanlar (n=17, % 19.8) olanlar olarak gruplara ayrılıp, PRA pozitifliği gelişimi açısından ABO uyumlu olan ve uyumsuz olan gruplar kendi aralarında, Rh uyumlu olanlar ve Rh uyumlu

olmayanlar da kendi aralarında olacak şekilde 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'ünde (% 4.9) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 12'sinde (% 19.6) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

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'inde (% 4) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden, toplamda ise 15'inde (% 20) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği bulundu.

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 gözetiilmeden ABO antijenlerine göre bebeğiyle arasında uyum olan 61 annenin ve uyum olmayan 25 annenin sonuçları karşılaştırıldığında, her 4 senaryoya göre de 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

- Rh antijenlerine göre değerlendirildiğinde ise, bebeğiyle aralarında Rh uyumu bulunan 69 anne ve uyum olmayan 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 = 0.003).
- 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 = 0.036).

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.

Annenin Rh antijenlerine göre karşılaştırmalı analiz Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Anne Rh Antijenlerine Göre PRA Pozitiflik Analizi

	Rh (-) (n=17)	Rh (+) (n=69)	P=
CI PRA(+)	2 (% 11.8)	6 (% 8.7)	0.654
CII PRA(+)	7 (% 41.1)	6 (% 8.7)	0.003*
CI+CII PRA(+)	2 (% 11.8)	2 (% 2.9)	0.173
Toplam PRA(+)	7 (% 41.1)	10 (% 14.5)	0.036*

*, p<0.05; istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gebenin tek başına kendi Rh antijenlerine göre bakıldığında ise, birebir aynı gebeler olmamakla birlikte, anne-bebek Rh uyumsuzluğu olan anne sayısı ile aynı sayıyı verecek şekilde Rh (-) olan 17 (% 19.8) ve Rh (+) olan 69 (% 80.2) gebe olduğu görüldü.

Rh (-) olan 17 gebeden 2'sinde (% 11.8) Sınıf I antijenlerine karşı, 7'sinde (% 41.1) Sınıf II antijenlerine karşı antikor geliştiği görüldü. Bunlardan 2'sinde (% 11.8) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden antijen gelişirken toplamda 7'sinde (% 41.1) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği görüldü.

Rh (+) olan 69 gebeden 6'sında (% 8.7) Sınıf I antijenlerine karşı, 6'sında (% 8.7) Sınıf II antijenlerine karşı antikor geliştiği görüldü. Bunlardan 2'sinde (% 2.9) Sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden antijen gelişirken toplamda 10'unda (% 14.5) Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor geliştiği görüldü.

Buna göre, çalışmamızdaki Rh (-) gebelerde Rh (+) gebelere göre doğum sonrası Sınıf II antijenlerine karşı ve toplam olarak Sınıf I veya Sınıf II antijenlerinden en az birine karşı antikor gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış olarak bulundu. Sınıf I antijenlerine karşı veya sınıf I ve Sınıf II antijenlerinin her ikisine birden antijen gelişme oranlarına göre ise Rh (-) ve Rh (+) gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bunların dışında çalışmamızda başlangıçta aldığımız bilgiler olarak baba ABO kan grubu, baba Rh grubu, anne baba ABO kan grubu uyumu, anne baba Rh uyumuna göre de gruplara ayırarak istatistiksel analiz yapıldı. Ayrıca çalışmamıza katılan ve 20-42 yaş aralığında olan gebeler, yaş aralıklarına göre 20-24 yaş arası (n=15, % 18.3), 25-29 yaş arası (n=29, % 33.7), 30-34 yaş arası (n=20, % 23.2) ve 35 yaş ve üzeri (n=22, % 25.6) olacak şekilde de gruplara ayrıldı. Grupların bu belirtilen parametrelere göre kendi aralarında istatistiksel analizleri yapıldığında, her 4 parametreye göre de PRA pozitifliği gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Gebelik, insanoğlu için, yaşanılan çağ ve mekandan bağımsız olarak tüm toplumlarda, hayatın doğal akışı içerisinde normal olarak kabul edilen ve içselleştirilen bir olgudur. Nesil devamlılığın kendi üzerinden yürüdüğü gebelik, bu evrenselliğine ve sürekliliğine rağmen, halen daha pek çok bilinmezlik barındıran mucizevi bir süreçtir.

Sosyolojik bir olgu olmasının yanında biyolojik bir gerçeklik olarak karşımıza çıkan ve farklı uzmanlık alanlarında, farklı bakış açılarıyla, farklı başlıklar altında incelenebilecek gebelik konusunun, çeşitli uzmanlık alanlarında, pek çok farklı araştırmanın konusu olması, anlaşılabilir bir durumdur. Bütün bu çeşitlilik içerisinde bizim bu tartışma kısmında üzerinde duracağımız gibi, gebeliğe PRA pozitifliği gelişmesi penceresinden de bakabilmek mümkündür ve gebelik PRA ilişkisini incelerken tezimizin konusunun da daha iyi anlaşılabilmesi için “immünolojik bir olgu olarak gebelik” konusu üzerinde durmak önem arz etmektedir.

Gebeliğin bir gerçeklik olarak hayatımızda yer alışı gibi, PRA gelişimi için risk faktörü oluşu da kanıksanmış bir durumdur. Gebeliğin transfüzyon ve transplantasyonla beraber bilinen bir risk faktörü olarak kabul görmesi neredeyse tüm yayınların giriş cümlelerinde kendine yer bulacak kadar sık vurgulanmaktadır. Burada örneklerini sınırlı sayıda verdiğimiz, konuya dair nispeten önceki araştırmalardan^{34, 35, 44, 52}, daha yakın zamanlardaki araştırmalara^{53, 54} kadar, gebelik-PRA ilişkisi vurgulanmıştır. Ancak mevcut araştırmalarda daha çok, gebelik ve PRA ilişkisinde “HLA antikorlarının oluştukları veya tespit edilebildikleri zamanlarının gösterilmesi” ve bunun için kullanılan yöntemin zaman içerisindeki farklılaşmasına bağlı olarak bu durumun “daha güvenilir metotlarla tespit edilmesi” durumu ön plana çıkmıştır.^{38, 53, 54}

Gebelikte anti-HLA antikorlarının gelişimi ilk defa 1958 yılında Van Rood ve ark.⁵² tarafından gösterilmiştir ve o zamandan günümüze kadar gelişen yöntemlerle, tespitlerinde

bir takım ilerlemeler olmuştur. Normalde sitotoksik yöntemlerle, antikorların 28. gebelik haftasından öncesine kadar nadiren gösterilebildiği belirtilirken, modern yöntemlerle beraber gebeliğin ilk trimesterinden itibaren gösterilebilmeleri mümkün olmuştur.^{35, 53}

Gebelik, PRA pozitifliği gelişimi için risk olarak kabul edilen durumlardan “tek” fizyolojik olanı olduğu gibi, bu sebepler arasında tartışmasız öngörülebileceği gibi açık ara en sık görülenidir. Yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunsa da CDC gibi klasik yöntemlerle tespit yapılan çalışmalarda gebelik geçiren kadınların yaklaşık %30 kadarında PRA pozitifliği gelişme durumundan bahsedilmektedir.³⁵ Sensitiviteleri daha yüksek olan solid faz teknikleri ile yürütülen yakın zamanlı çalışmalarda bu oranın %75 civarına kadar yüksek yüzdelere arttığını söyleyen yayınlar vardır.^{38, 55} Gebelik sonrası anti-HLA antikorlarının, CDC ile tespit edilemeyecek kadar az seviyelere gerilemiş olsalar da hala mevcut olduklarının bir solid faz tekniği olan Flow PRA ile gösterebildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur.⁵⁶

Dumortier ve ark.⁵⁷ 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 antikorların %90.3’ünün (bizim çalışmamızla benzer şekilde) Sınıf II antijenlere karşı geliştiği ve %80.6’sının ise anti-DQ antikoruna 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.⁵⁸

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.³⁸ Bizim çalışmamızda da 86 gebenin doğum yönteminden bağımsız doğum sonrası HLA Sınıf II antijenlerine karşı antikor gelişme oranları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bulundu. Çalışmamızda, başlangıçta zaten PRA (+) olan gebelerin çıkarılıp sadece PRA (-) olan gebelerle çalışılmış olması, hasta seçiminin, gebelik ve doğum sayılarına göre gruplama yapıldığında, ilgili gebelik veya doğum sayılarına göre bulunan toplam pozitiflik oranını değil, sadece gözlemlediğimiz doğumla beraber gelişen pozitiflik oranını saptamaya imkan verecek şekilde yapıldığı manasına gelmektedir. Dolayısıyla, tartışmamıza zemin oluştururken, PRA pozitifliği gelişme oranının, kümülatif olarak, geçirilmiş tüm gebelik veya doğum sayısına göre değerlendiriliği çalışmaların sonuçlarından da bahsetmek, gebeliğin PRA pozitifliğiyle immünolojik zemindeki ilişkisinin vurgulanmasında önem arz etmektedir.

Vilches ve ark.⁵³ yaptığı araştırmaya göre, yine, CDC gibi sitotoksik yöntemler yerine bahsettiğimiz daha hassas test kullanımının öne çıktığı yöntem bazlı yaklaşıma vurgu yapılırken, ilk aşamada Luminex PRA ile çalışılmaya başlanılan bu araştırmada, örneklerin daha sonra Single Antigen Kit ile tekrar çalışılmasıyla önemli verilere ulaşılmıştır. Luminex PRA ile tüm örneklerde Sınıf I ve Sınıf II için %50'ye yakın pozitiflik bulunduktan sonra, hem bu pozitif olarak değerlendirilen örnekler, hem Luminex PRA ile “ara değer” olarak değerlendirilen numuneler, ileri tetkik olarak Single Antigen Kit ile çalışılmış ve pozitif grupta, beklenebileceği gibi %100, tarama ile ara değer olarak değerlendirdikleri grupta ise %52.9 Sınıf I, %36.3 Sınıf II antijenlerine karşı olacak şekilde pozitiflik tespit edildiği belirtilmiştir. Ara değer olarak kabul edilen örneklerde Single Antijen Kit ile pozitiflik tespit edilmesinin ötesinde asıl ilginç olan ise, Single Antijen Kit ile de negatif kabul edilen örneklerin de MFI değerleri incelendiğinde, paternal antijenlere karşı antikora ait MFI

değerlerinin maternal kaynaklı antijenlere karşı antikorlara ait MFI değerlerinden, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğunu söylemiş olmalarıdır. Yani daha hassas yöntemler kullanıldıkça, PRA'nın aslında sanıldığından daha sık mevcut olduğunu (ve bunların paternal antijen kaynaklı olmalarının daha muhtemel olduğunu) gösterecek şekilde, izlerini daha belirgin görmek mümkün olmaktadır.

Transfüzyonlar da gebelik gibi PRA pozitifliği için risk faktörü olarak anılmaktadır. Ancak plateletferez için donör olmayı kabul eden ve transfüzyon öyküsü olan 1018 kişi ile yapılan bir çalışmada, tüm grupta alloimmunizasyon oranı %20.2 bulunmuş olmasına rağmen, erkeklerde %1.3, doğum yapmamış kadınlarda %4.2 olarak bulunan PRA pozitifliği, doğum yapmış kadınlarda %31 oranında bulunmuş, ayrıca doğum sayısı arttıkça pozitiflik oranının da arttığı gösterilmiştir.⁵⁹ Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi, ilgili çalışmada transfüzyon minör, artan gebelik sayısı ile birlikte artacak şekilde geçirilmiş gebelik de PRA pozitifliği için majör risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bu yayının sonuçları da, gebeliğin getirdiği PRA pozitifliği riskinin büyüklüğünü, transfüzyonla beraber kıyaslamaya izin verecek şekilde vurgulaması açısından önemlidir.

Yine benzer vurguya sahip olacak şekilde, J. Hyun ve ark.⁶⁰ tarafından yapılan çalışmada, PRA pozitifliği gelişimi açısından geçirilmiş gebeliğin, tekrarlayan ve ilk nakil öyküsünden sonra, transfüzyon öyküsü olan erkek popülasyondaki oranı da 1 kat kadar geride bırakacak şekilde, en yüksek 3. riskli faktör olarak bulunduğu belirtilmiştir.⁶⁰

Hangi risk faktörüne bağlı olarak hangi mekanizma üzerinden gelişirse gelişin PRA pozitifliğinden genelde tek bir olgu olarak bahsedilmektedir. Oysa Higgins ve ark.⁶¹ tarafından yapılan bir çalışmada, DSA uyumsuz olarak yapılan ve öncesinde immünsüpresif verilerek gerçekleştirilen nakillerden sonraki 1 ay içerisinde tekrar DSA bakıldığında, gruplara göre antikorların nakil sonrası tekrar yükselmelerinde farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir. HLA uyumsuz nakil öyküsü olan grupta antikor seviyelerinin nakil sonrası

tekrar yükselmesi beklenebilir bir durumdur. Ancak nakilden sonra en hızlı yükselişe geçen ve en yüksek MFI ortalamasına sahip olan grubun, “önceki gebelikle immünize grup” olduğu ve bu yükselişin, önceki HLA uyumsuz nakil öyküsü olan sensitize gruptan bile daha yüksek seviyede olacak şekilde görüldüğü belirtilmiştir. Bu artışta nakile bağlı yeni antijenlere veya epitoplara bağlı antikorların (de novo antikorların) da çok az olduğu kaydedilmiştir.⁶¹ Yani bu hızlı ve etkin yükselişte nakile bağlı yeni antikorlardan ziyade, geçmiş gebelikte karşılaşılan antijenlere karşı oluşmuş olan antikorlar etkin gibi durmaktadır. Bu sonuçlar, PRA pozitifliği gelişmiş olmasının yanında, gelişmesine neden olan sebebin de antikorun seyrinde etkili olabileceğini akla getirmektedir.

Gebelikte PRA oluşumunu daha iyi kavrayabilmek için, PRA pozitifliği gelişmesinin yanında PRA oluşmaması konusunun üzerinde de biraz durmak gereklidir. Gebeliğin, normal bir akış senaryosundaki fizyolojik bir süreç olarak ele alınılıp, sadece işlerin yolunda gitmediği senaryolarda hastalıklarla ilişkisi kurulduğunda gözden kaçırılmasının muhtemel olacağı şekilde, gebelik, aslında annenin, kendi devamlılığını “yarı kendinden olmayan bir canlıyla uyum içerisinde sürdürmeye çalıştığı”, “organ transplantasyonuna en yakın” fizyolojik durumdur. Dolayısıyla transplantasyonlarda bahsedildiği gibi, HLA antijen uyumsuzluğunun “yabancı dokuların reddi” için kritik öneminden bahsettikten sonra, “fetal dokuların reddeden kurtulabildiği” bir süreç olan gebelikten, kaydedilmeye değer bir istisna olarak bahsetmek mümkündür.⁶²

Gebelikte, fetüste bulunan paternal antijenlere karşı, T (Treg) hücreleri gibi çeşitli hücreler ve çeşitli sitokinler üzerinden yürütülen ve gebeliğin devamı için elzem olan bir immun tanınma ve tolerans söz konusudur.⁶³ Ayrıca gebelikte fetüse tolerans gelişiminde HLA-G ve HLA-C gibi klasik olmayan Sınıf I molekülleri de önemli bir rol oynamaktadır. Immunmodulator özellikleriyle HLA G’nin 16. Gestasyonal haftadan itibaren üretimi ve Fc kısmına özel plasental reseptörleri üzerinden fetüse geçişi artar ve hatta doğuma yakın

dönemlerde, fetüsteki miktarı annedekinden daha yüksek seviyeye ulaşır.⁶⁴ Masson ve ark.'nın³⁸ çalışmasında, immünize gebelerde yüksek antikor seviyesinin, solubl HLA G seviyelerinde de düşüklükle beraber bulunduğu gösterilmiştir. Bir HLA gen bölgesi ürünü olarak HLA G'nin ve dolayısıyla bazı HLA gen bölgesi ürünlerinin, azalmasının da PRA pozitifliğine eşlik ettiğini söylemesi açısından çalışmanın sonuçları dikkate değerdir.

Mekanizmaları elbette bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, bu immunolojik toleransa anneyle bebeğin benzerliği arttıkça daha az ihtiyaç duyulacağı düşünülebilir. Ancak anneyle farklı HLA repertuarına sahip fetüslerin doğuma ulaşma şansı daha yüksekken, anneye benzerlik arttıkça düşüklükler artmış bulunmaktadır.⁵⁹ Bahsedilenlerin de işaret ettiği gibi, gebeliğin seyri sırasında, sadece tolerans gelişmesi veya “hiçbir immün cevabın olmaması” değil, immün mekanizmaların bir şekilde tetiklenmesi, bir immün cevap oluşması, ancak oluşacak bu immün yanıtın, bu fizyolojik sürecin devamına izin vereceği şekilde gebeliğin de tanınması gerekmektedir.^{65, 66}

Anneyle fetüs arasında uyum veya uyumsuzluk sanıldığından daha geniş bir alanda karşımıza çıkmaktadır. HIV (+) annelerde, anneyle fetüs arasında özellikle Sınıf I HLA uyumu olması enfeksiyonun fetüse geçişi için bir risk faktörü gibi görünmektedir.⁶⁷ Romatoid Artrit (RA)'i olan annelerde ise anne ve bebeğin HLA uyumu arttıkça RA ataklarının daha sık görüldüğü, HLA uyumu azaldıkça (muhtemelen antiidiyotipik antikorlar üzerinden) atakların da seyreltiği gösterilmiştir.⁶⁸

Yukarıda bahsi geçtiği üzere, gebelik, Romatoid Artrit'i olan gebelerde geçici remisyona neden olabilse de, postpartum dönemde yeni tanı konulan RA vakaları sayısı artış göstermektedir. Bazı spesifik HLA allelerinin Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve RA gibi otoimmün hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Her iki hastalık da daha çok doğum yaptıktan sonraki dönemlerde artacak şekilde kadınlarda daha sık görülmektedir ve bu artış, kısmi olarak, kendileri bu allelleri taşımasalar bile DRB1 gibi, otoimmün hastalıklarla ilişkili

olan bu allelleri taşıyan bebekleri olan kadınlarda, fetal antijenlere karşı gelişen anti HLA antikorlarıyla açıklamak mümkündür. Bu bilgiler, gebelikte PRA pozitifliği gelişmesinin etkilerinin, sadece olası nakil senaryolarında değil, annenin hayatının ve kamu maliyetinin etkileneceği çok daha geniş bir alanda görülebileceğini göstermesi bakımından önemlidir.⁶⁹⁻

73

Alıcı-verici benzerliği ve dolayısıyla doku uyumu Allo-transplantasyonlarda nakil başarısı için çok önemli bir etkenken, yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre, anne-babada doku benzerliği, implantasyon için geçerli olan immun mekanizmaları zayıflatıp bir dezavantaja dönüşüyor gibi görünmektedir. Eşlerin HLA-A, B, D/DR uyumları arttıkça düşüklerin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.^{58, 59, 74, 75} Yani aslında gebelik, immünolojik açıdan, anneye bebek arası uyumun olup olmamasına göre şekillenen lineer bir süreç olmayıp, farklı evrelerinde farklı modülatörlerin, mekanizmaların etkisinin görüldüğü veya azaldığı, uyumsuzluğun yanında uyumun da süreç içerisinde hem olumlu hem olumsuz sonuçlarının olabileceği, paradoksal ve kompleks bir immünolojik etkileşimler bütünü gibi durmaktadır.

Yarı yabancı bir fetüsün, annede belirli bir süre varlığını devam ettirebilmesi sonucunu da getiren bu içiçe geçmiş immünolojik mekanizmalardan hareketle, Medawar⁷⁶ tarafından “gebeliğin immünolojik paradoksu” tanımı getirilmiştir. Gerçekten şaşırtıcı bir çeşitlilikle devam eden, gebelik döneminde görülen immünolojik reaksiyonlarla, aslında bir çeşit nakile benzetilebilecek fetüs, annede bir müddet yaşam şansı bulur ve sonuçta nakil reddine benzeyen bir şekilde sağlıklı bir şekilde tahliye edilir.

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 trofblastlar da HLA-G ve HLA-C gibi moleküller üzerinden hücrel bağışıklıktan korunmaktadır. Plasental hormonların orkestra

şefi gibi yönettiği bu sistem içinde anne bağışıklığı da daha çok humoral bağışıklık ve antikör üretimi tarafına kaydırılır ve böylece annenin enfeksiyonlarla savaşı devam ettirilmeye çalışılırken fetüs de anne NK hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve makrofajları gibi hücrelerden korunmuş olur. Ancak artmış humoral bağışıklık her zaman avantaj olmayabilir. Bir şekilde fetö-maternal bariyer bozulursa, elbette annede, fetal kan hücreleri başta olmak üzere fetal hücrelere karşı antikör üretimi gerçekleşir. Bizim çalışmamızda elde edilen sezaryen doğumda artmış PRA pozitifliği bulgusunu anlamlandırırken bu bilgiyi akılda tutmak yararlı olacaktır.⁷⁷

Yukarıdaki bilgilerin yanında, Davies ve ark.⁷⁸ tarafından sığırlarda yapılan bir çalışmada, başlangıçta plasentanın oluşumu için gereken immun yanıtla beraber gebeliği sonlandırmayacak kadar immun yanıtsızlık/tanımaya yanında, muhtemelen doğuma yardımcı olacak uterin inflamatuvar süreçleri tetiklemeye hizmet edebilecek şekilde, gebeliğin son trimesterinde, trofoblastların intraplasental kısımda Sınıf I HLA molekülleri eksprese ettikleri gösterilmiştir.⁷⁸ Bu çalışma, gebeliğin son dönemindeki, plasentanın anne için immünolojik olarak daha belirgin hale gelebilme durumunu göstermesi bakımından önemlidir. Dolayısıyla bu durum, bir nakil senaryosuna benzettiğimiz gebeliğin sonlandırılmasına hizmet edecek bir gereklilik olarak da değerlendirilebileceği gibi, yine çalışmamızdaki sezaryenin etkileri göz önüne alındığında, bu ekspresyonun daha erken aşamada gerçekleşmesinin veya anne savunma hücreleriyle bir şekilde daha yoğun karşılaşmasına sebep olacak değişikliklere maruz kalınmasının, PRA pozitifliği gelişimiyle ilişkilendirilebilecek şekilde artmış bir immünizasyona yol açabileceği de düşünülebilir.

Yukarıda özetlenmeye çalışılan ve birbirini destekleyici olsun veya tersini ifade eden olsun yayınlardan da anlaşılacağı üzere, gebelik “mucize” başlığı altında toplanıp bırakılınca hayranlık uyandırıcı ve ilham verici, ancak birbirleriyle girift ilişkiler ve karmaşık bir uyum içerisinde yürütülen pek çok mekanizmanın iç içe geçtiği, kafa karıştırıcı ama bir ahenk

içerisinde akışkanlıkla sürdürülen kompleks bir mekanizmalar silsilesidir ve bu süreci immünolojik basamaklardan ayrı düşünmek oldukça zordur.^{79, 80}

Bizim konumuz olan PRA da, aslında bu immünolojik ilişkinin bir göstergesi ve yansımasıdır. Söz konusu gebelik olduğunda, PRA pozitifliği, bir laboratuvar parametresi olarak algılanmanın çok ötesinde, izleri, gebelik sistematiği içerisindeki patofizyolojide aranması gereken önemli bir belirteçtir.

Gebelikte PRA pozitifliği gelişimi, sadece kişinin kendi sonraki hayatı için bir dezavantaj konumuna gelebilecek bir durum olarak kalmamakta, kişinin “sağlıklı gönüllü” olarak başkalarının tedavi ihtiyaçlarında da sorun olabilmektedir. Özellikle transfüzyondan sonra yaklaşık 6 saat içinde gelişip hipoksi ve akciğer ödemi ile seyreden ve görüldüğünden daha az tanı konulduğu ve raporlandığı tahmin edilen Transplantasyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (Transplantation-related Acute Lung Injury -TRALI) olguları görülmektedir.⁸¹ Amerika Birleşik Devletleri’nde ve İngiltere’de transfüzyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan bu vakaların % 65-90’ında vericinin kanında anti HLA antijenleri tespit edildiği belirtilmektedir. Ayrıca çoğu alıcı nötrofillerinin yüzeyinde de bu antikorlara uygun antijen varlığı gösterilmiştir. Bahsedilen riskli donörlerin büyük çoğunluğunu “çoklu doğum öyküsü olan” kadınlardan oluşmaktadır.⁸¹⁻⁸⁷

Ayrıca, 72’si ölümle sonuçlanan 550 olguyla yapılan bir çalışmada, tüm olguların yanında ölümle sonuçlanan olguların %70’inden fazlasında antikor pozitif kadın donör mevcudiyeti tespit edilmiştir.⁸⁸ Bununla paralel olarak, İngiltere’de 1996 – 2006 yılındaki vaka verilerine göre yayınlanan bir yayında, 2003 sonlarından itibaren taze donmuş plazma (TDP) kaynağı olarak ağırlıklı olarak erkek vericilerden plazma elde edilmesiyle TRALI görülme sıklığında dramatik düşüş görüldüğü bildirilmiştir.⁸⁹

Gebeliğin anti-HLA lökositleri gelişimi üzerindeki etkisinin dolaylı göstergesi olan yukarıdaki ifadeler bile gebelikte alloimmunizasyonun, sanıldığından daha geniş bir kitlenin

tedavi şansını etkileyebildiğini göstermesi bakımından önemlidir. Ayrıca sadece alıcıda PRA pozitifliği değil, vericide PRA pozitifliği de beklenildiğinden daha ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Yine donörlerle yapılan 10 yıllık bir TRALI çalışmasında, gebelik şekli (düşük, doğum vb.) ve sayısından bağımsız olarak; son gebeliğin üzerinden daha fazla zaman geçtikçe antikor mevcudiyetinin % 31.3'ten % 18.3'e ($p < 0.0001$) düştüğü söylenmektedir. Son gebelik zamanına göre değil gebelik sayısına göre değerlendirildiğindeyse, gebelik sayısı arttıkça, hiç doğum yapmamış kadınlardaki %2'lik orandan 4 ve üzeri doğum yapmış kadınlardaki %35'lik orana doğum sayısı ile uyumlu bir artış olduğu söylenmektedir ($p < 0.0001$). Sadece tek gebeliği olan kadınlar değerlendirildiğindeyse, gebeliği doğumla sonuçlanan kadınlarda herhangi bir anti HLA antikoru gelişme oranı %15.4 bulunmuşken gebeliği düşükle sonuçlanan kadınlarda bu oran %1.2 olarak bulunmuş ve aradaki istatistiksel olarak anlamlı farkın ($p < 0.0001$), düşüğün tek başına anti-HLA antikoru prevalansını etkilemediği belirtilmiştir. Bu çalışmada her ne kadar düşüklerin tam zamanları konusunda yeterli bilgi verilmemiş olsa da gebelik haftası ilerledikçe anti-HLA antikoru oluşumun arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla bu çalışma term gebelikle gebeliğin erken dönemleri arasındaki alloimmunizasyon arasındaki farka dair bir gösterge olarak da ele alınabilir.⁸² Bunun bir göstergesi olarak transfüzyon öncesinde tüm donörlere pahalı testler uygulamak yerine, özgeçmiş sorgulanarak, gebelik veya transfüzyon öyküsü olanlara test uygulamanın, komplikasyon gelişimini önlemede etkin ve maliyet etkin bir yöntem olduğunu, donör özgeçmişinin HLA alloimmunizasyonunun güvenilir bir belirteci olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur.³⁶ Çalışmamızda bulunan sonuçlar açısından değerlendirildiğinde, özgeçmişte sorgulanan bir anamnez bilgisi olarak gebelik öyküsünün yanında, aslında “geçirilmiş sezaryen öyküsü”nün, gebelikte beklenebilecek PRA pozitifliği

gelişmiş olma ihtimalini daha kuvvetlendirecek bir anamnez bilgisi olarak değerlendirilebilmesi mümkündür.

Gebelikte anti HLA antikorları gelişiminin spontan düşük, preterm eylem, ölü doğum, preeklampsi, gestasyonel diyabet gelişimiyle yakın ilişkisi olduğuna dair yayınlar mevcuttur.⁹⁰

Gebelerde yüksek tansiyon ve proteinüri ile seyreden ve çeşitli yayınlara^{91, 92} göre %2-8 oranında görülen, hatta bazı yayınlarda⁹³ gelişmiş ülkelerde görülme sıklığının % 15-20'lere kadar ulaştığı belirtilen pre-eklampsi, tedavisi şimdilik bilinmeyen ve takip edilip sadece gebeliğin sonlandırılması ile tedavi edilebilen önemli bir gestasyonel sorundur.⁹¹ Mekanizması tam bilinmese de, pre-eklampsi hakkındaki çalışmalarda bulunan istatistiksel sonuçlar, pre-eklampsinin gebelik immünolojisi açısından önemli olabileceğini göstermektedir.

1987-2004 yılları arasında 763,795 İsveçli kadınla yapılan bir çalışmada,⁹⁴ pre-eklampsi riskinin gebelik sayısı ile beraber azaldığı, ancak ilk gebeliğinde preeklampsi geçiren kadınların sonraki gebeliklerinde pre-eklampsi geçirme riskinin arttığı belirtilmiştir. Aynı şekilde ilk gebeliğinde 34 haftadan önce doğum yapma oranının yine doğum sayısı ile beraber azaldığı, ancak pre-eklampsi öyküsü olan kadınlarda bu oranın sonraki gebeliklerde yükseldiği gösterilmiştir.⁹⁴

İlk gebeliklerdeki yaklaşık 2,4 kat artmış sıklığıyla aslında bir ilk gebelik hastalığı olarak görülebilecek pre-eklampsinin, taşıdığı özelliklerle sonraki gebeliklerde riskinin azalması durumu, yukarıda belirtildiği gibi, ilk gebeliklerinde pre-eklampsi tecrübesi olanlar için geçerli değil gibi görünmektedir.⁹⁵ Ancak ilginç olan, önceki gebeliklerde pre-eklampsi geçirilmemiş olsa bile, başka bir partnerle gebelik durumunda pre-eklampsi geçirme oranının %30 civarında artmış bulunmasıdır.^{96, 97} Benzer olarak, pre-eklampsi gelişiminin immünolojik reaksiyonlarla bağlantısını ve HLA antikorlarıyla ilişkisini düşündürtecek

şekilde, önceki gebeliklerinde pre-eklampsî yaşamış kadınlarda da partner değişimiyle sonraki gebeliklerinde pre-eklampsî gelişme ihtimali %30 civarında azalmış bulunmuştur.⁹⁷

Tüm bu taşıdığı gebelik risklerinin yanında anne tarafından bakıldığında, ileriki dönemlerde kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar konusunda artmış risk getirmesi gibi gebelik dönemi dışı uzun dönem etkileri de mevcuttur.⁹¹ Ayrıca annedeki hipertansif değişikliklerin (pre-eklampsinin tüm türleri dahil) bebekte konjenital kalp hastalığıyla ilgisini gösteren metaanaliz çalışmaları da mevcuttur.⁹⁸

Aynı şekilde preterm doğumda da pre-eklampsîde olana benzer şekilde ilk gebeliği preterm eylemle sonuçlananlarda sonraki gebeliklerde risk artmış, ancak bunun tersine miadında doğum gerçekleştiren gebelerin sonraki gebeliklerinde risk azalmış olarak değerlendirilirken, partner değişimiyle riskin yönü değişmektedir.⁹⁹

Gregory ve ark.¹⁰⁰ da, benzer şekilde, immünoloji merceğinden gebelik komplikasyonlarını inceledikleri yayınlarında; anne-bebek semi-allojenisi, baba değişimi, enflamatuar süreçler gibi anne-bebek arasındaki immün toleransı etkileyen durumların bu toleransı çeşitli şekillerde etkilemeleriyle (bu etkileşimin zamanı ve temposundan da etkilenecek şekilde fetal toleransta değişiklikler meydana getirmeleriyle), çeşitli benzersiz klinik belirtilere neden olabileceklerini söylemişlerdir. Bizim de düşündüğümüz ve yayında bahsedilen gözle bakıldığında da tüm bu pre-eklampsî, erken doğum, ölü doğum, düşük ve intrauterin gelişme geriliği gibi durumların (birbirleriyle yüksek oranda gözlenen alakaları da göz önüne alındığında) birbirinden bağımsız durumlar olmak yerine, (annede, gelişmekte olan fetüs üzerinden gelen antijenlerle uyum durumuna göre) gebeliğin kendine has durumundan ve anne ile fetüs arasındaki immünolojik alışverişten etkilenen uzun soluklu bir sürecin, farklı sonuçları olarak değerlendirilmeleri daha olasıdır.⁹⁹

Aslında farklı kliniklerde, farklı nedenlerle yapılan çalışmaların ortak sonucu, bizim çalışmamızda da zaten beklediğimiz ve pek çok çalışmada değişik yüzdelerde de olsa artık

veriden bilgiye dönüşecek ortaklıkta varıldığı şekilde, gebeliğin ve özellikle sezeryan doğumun anti- HLA antikorları gelişimi açısından ciddi bir risk faktörü olarak karşımıza çıkması durumudur.

Biz çalışmamızda, gebelik-PRA pozitifliği gelişmesi arasındaki bilinen ilişkide odağı “bütüncül bir süreç olarak gebelik”ten kaydırarak, merkezinde “doğum eyleminin kendisinin” olduğu bir çalışma modeli kurguladık. Gebeliğin herhangi bir evresinde PRA pozitifliği gelişimini gösteren yayınlar mevcuttu. Gebelik sonrası süreci de dahil eden ve genelde daha kısa süreler takip yapılmışken, takibin nadiren 2 yıl kadar devam ettirilebildiği yayınlar da mevcuttu.¹⁰¹ Ayrıca mevcut pozitiflik durumunun özgeçmişte geçirilmiş gebelik öyküsüyle ilişkilendirilebileceği retrospektif çalışmalar da mevcuttu. Biz, çalışma modelimizi biraz farklılaştırarak, PRA pozitifliği için, gebelik öncesi dönemlerde ve gebelikte uygulanmış olma ihtimali olan tedaviler dahil, gebelikten başka risk öyküsü barındırmayan, dengeli bir yaş ve gebelik dağılımı sağlayacağını düşündüğümüz gebelerle çalıştık. Gebelerden term doğuma çok yakın evrelerde kan alıp ister önceki gebeliklerinde, ister mevcut gebeliklerinde gelişmiş olsun, PRA pozitifliği bulunan gebeleri çalışmadan çıkararak, henüz immünize olmamış bir gebe kitlesi ve PRA pozitifliği gelişmesinde özellikle doğum yöntemlerini vurgulayan bir zaman dilimi yakalamaya çalıştık. Çalışmaya başladığımız 86 gebenin hiçbirinde doğum sonrası transfüzyon ihtiyacı gibi PRA pozitifliği gelişimi açısından riskli kabul edilebilecek bir tedaviye ihtiyaç olmaması ve doğumun asıl süreci olan ve doğumdan önce kestirilemeyecek olan sezeryan doğum olgularının da normal doğum olgularıyla yakın oranda gerçekleşmesi, sonuçların istatistiksel olarak anamlandırılmasına yardımcı oldu.

Bir danışmanlık süreci olarak prekonsepsiyonel dönemde, daha gebelik başlamadan anne adayıyla partner arasında semen üzerinden başlayan immünolojik tanışma, prekonsepsiyonel dönemden post partum döneme kadar gebelik ile ilgili her dönemde

görülebilen şekilde, gebeliğin hem sağlıklı oluşmasını-olgunlaşmasını, doğumu, hem anneyi, hem fetüsü, hem gebeliğin patolojik süreçlerini etkileyen kesintisiz ve benzersiz bir immün karşılaşmalar bütünü olarak devam ediyor gibi görünmektedir.¹⁰² Medawar'ın,⁷⁶ 1953'te "aslında bir semi allograft olan gebeliğin neden reddedilemediğini" sorduğu ilk dönemden itibaren akla geleceği şekilde gebeliği doğanın kendi yöntemiyle gerçekleştirdiği, sınırlı süreli, hızlandırılmış bir nakil senaryosu gibi düşünmek mümkündür. Terapötik uygulamalara benzeyen, ancak doğanın daha kusursuz uygulandığı bir immunsupresyona rağmen gelişebilen pre-eklampsi, çeşitli evrelerde düşük, preterm eylem gibi senaryolarda, gebeliğe özgü bu alloimmün etkileşimleri ve graft versus host reaksiyonuna benzetilebilecek şekilde fetomaternal selüler ve antikor aracılı rejeksiyon imzasını görmek mümkündür.^{40, 103}

Sezaryen doğumun, "cilt-uterus kesisi" üzerinden düşünüldüğünde bile ekstra bir kanama riski getirmesinin beklenmesi anormal olmayacaktır. Sezaryen doğum, bahsettiğimiz gibi kanamanın yanısıra "kesi gerçekleştirilen tüm alanlarda" yara yeri enfeksiyonu ve endometrit dahil artmış enfeksiyon riski barındırmaktadır.¹⁰⁴ Bu durumun; sitokinler, efektif ve regülatuar hücreler dahil, gebeliğin nispeten kendine özgün immünolojik durumunda değişimlere yol açabiliyor olması muhtemeldir.

Sezaryen doğumda, kanama yanında, subkutan hematoma, endometrit, koriyoamniyonit, yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar da dahil olmak üzere pek çok komplikasyon açısından artmış risk barındırma durumu vardır.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

Özellikle sezaryen doğum sonrasında postpartum enfeksiyon riski normal doğuma göre yaklaşık 5 kat artış gösterebilir.¹¹⁰ Her ne kadar sezaryen doğum vajinal kanal dışı gerçekleşse de, Bakteriyel Vajinozis (BV), endometrit gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir.¹¹¹ Ayrıca yine sezaryen doğumda, pre-operatif olarak cilt kesisi yerinin yanında çeşitli ajanlarla vaginal temizleme de yapılması durumunda da, post operatif enfeksiyonla azalma görülebilmektedir.¹¹² Yani sezaryen doğum, sadece cilt-uterus kesisi

üzerinden olması beklenenle sınırlı kalmayıp, vajinal kanaldaki etkenler de dahil daha geniş bir etken çeşitliliğiyle inflamatuvar bir zemin oluşturmaktadır.

Bu inflamatuvar zemin, vücutta pek çok durumda olduğu gibi gebelikte de oldukça önemlidir. Sıtma, piyelonefrit, hatta periodontal enfeksiyonların bile, erken doğumu tetikleyebildikleri düşünülmüş, ancak bu düşüncenin yerine bugün daha çok, sistemik enfeksiyon değilse bile intrauterin enfeksiyonların ve enflamasyonların %40'a varacak oranlarda prematür eylemle ilişkili olduğu fikri üzerinde yoğunlaşmıştır.¹¹³⁻¹¹⁵ Enfeksiyonların mikroorganizmaların bir takım aktif ürünleri üzerinden kasılmaları başlatmaları mümkün olduğu gibi, aslında immünolojik olarak bir inflamasyon sürecinin de tetiklenmesi, ve Bastek ve ark.¹¹³ da vurguladıkları gibi, proinflamatuvar sitokinler üzerinden tetiklenen bu inflamasyon durumunun kendisinin ana belirleyici olması çok olasıdır.

Enfeksiyon dahil pek çok etkenle de tetiklenecek şekilde vücudun verdiği bir inflamatuvar yanıt eskiden beri bilinmektedir. Bu inflamatuvar yanıt düzenli, sınırlı ve lokalize olabileceği gibi, düzensiz, şiddetli ve farklı sistem ve organlarda da görülecek şekilde yaygın hale gelip çeşitli klinik belirtilere neden olabilir. Enflamasyonun lokalize değil, çeşitli yaygınlıkta ve şiddette “sistemik olarak görülen şekli”yle tanımlanmış hali olan Sistemik Enflamatuvar Distress Sendromu¹¹⁶ (Systemic İnflammatory Response Syndrome-SIRS)’ndan yola çıkılarak Gomez ve ark.¹¹⁷ tarafından Fetal Enflamatuvar Yanıt Sendromu (Fetal İnflammatory Response Syndrome- FIRS) olarak adlandırılan modele göre, özellikle bazı sitokinlerin artışıyla enflamasyon, bazen sonucu olduklarını düşündürtecek ve ispatlanabilir enfeksiyonlarla görüldüklerinde olduğu gibi, gösterilebilen bir amniyotik enfeksiyon olmadan da, preterm eylem gibi durumların ana tetikleyicisi olabilmektedir.

Elbette doğum öncesi dönem üzerinden anlatılan bu inflamatuvar proses ve sezaryen doğum komplikasyonu olarak artmış postpartum enfeksiyon birlikte düşünüldüğünde, vücudun vermesi muhtemel inflamatuvar yanıtı tetikleyebilecek (enfeksiyon dahil) her türlü

etkenin, doğum öncesinde gebeliğin sağlığını ve devamını etkilediği gibi doğum sonrasında da devam edegelen immün reaksiyonların işleyişini değiştireceği düşünülebilir. Buna paralel olarak Ben Hur ve ark.¹¹⁸ tarafından yapılan ve yedisi sağlıklı miadında doğumdan sonra elde edilen, 41 tanesi asendan enfeksiyonlar gibi çeşitli sebeplerle ölüm gerçekleşen çeşitli gebelik haftasındaki embriyo ve fetürlerden elde edilen toplam 48 plasenta örneği ile yapılan bir çalışmada, örnekler, medikal veya spontan abortus sırasında enflamasyon belirtisi göstermeyen, orta enflamasyon belirtisi olan ve fetal sepsis veya pnömoni gibi akut enflamasyon belirtisi gösteren 3 gruba ayrılarak incelenmiş ve normalde plasentaya Ig G ve Ig A geçişi mevcutken, enflamasyon arttıkça Ig G ve Ig A geçişlerinin artmasıyla birlikte normalde plasentada görünmeyen Ig M gibi antikörlerin de plasenta görülmeye başladığı tespit edilmiştir. Artan enflamasyonun, Ig geçişini dramatik olarak artırması ve embriyo ve fetus için ölümcül olabilecek sorunlara yol açabilmesi durumu söz konusudur. Bu bulgular, immünolojik değişimlerin, plasantanın bariyer görevi üzerindeki etkilerini göstermesi bakımından dikkate değerdir.

Normal doğumda, doğumun 3. evresinde plasenta kendiliğinden ayrılırken, sezaryende plasantanın ya fundus masajıyla nispeten doğal yoldan, ya da cerrah tarafından elle çıkarılması durumu söz konusudur. Bu uygulamaların, Hemoglobin/Hematokrit düşmesine etkisi veya ped değişimi gibi daha öznel kriterler üzerinden “birbirleriyle kıyaslamalı olarak” daha fazla kanamaya neden olduğunu¹¹⁹ veya etkisinin bulunmadığını¹²⁰ söyleyen yayınlar mevcuttur. Ancak kanamanın ötesinde “anne-fetal doku karşılaşması üzerine” etkisi olup olmadığını gösteren yayınlar elbette şu an itibarıyla mevcut olmamakla birlikte, bunun plasenta üzerinden anneye bebek arasında efektif olarak çalışan fiziki ve immünolojik bariyeri etkileme ihtimali de söz konusu olabilir. Sezaryen doğumun PRA pozitifliği gelişimi üzerindeki çarpıcı etkisinde, plasenta üzerinden korunmuş olan ve plasantanın, vücudun kendi fizyolojik mekanizmalarıyla vücuttan uzaklaştırılmasıyla devam

ettirilen fizyolojik ve histolojik bariyer mekanizmasının bir şekilde müdahaleye maruz kalmasının da payı olmasının beklenmesi akla uzak değildir.

Mekanizması her ne üzerinden olursa olsun, sezaryen doğumun PRA pozitifliğini artırıyor olması yeni bir bulgudur. Sezaryen doğumun ve anne-bebek kan grubu uyumsuzluğunun anti-HLA antikorları gelişimine etkisini gösterdiğimiz bu çalışmanın, elbette daha ileri çalışmalarla ve ileride mekanizmayı aydınlatmaya yarayacak araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bilinen bir sahada farklı bir bakış açısıyla yürüttüğümüz çalışmamızın; gebelikte “doğum yönteminin kendisini de sorgulayan” ilk çalışma olması ve sezaryenin anti-HLA antikorları gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermesi açısından hem kliniğe destek olacağı hem de literatüre önemli katkı sağlayacağı görülmektedir.

Organ nakliyle bir şekilde ilişkili olan bilim dallarında, PRA pozitifliğinin önemi konusunda halihazırda tereddütsüz bir farkındalık varken, sezaryenle PRA pozitifliği gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmamız, henüz organ nakli ihtiyacı veya yetmezlik senaryosu gelişmemiş popülasyonla çalışılan kliniklerde de farkındalık oluşturacaktır.

Çalışmamızın, daha geniş hasta grubuyla genişletilmesi, gebelerin, düşük titrede bulunabilecek paternal antijenler açısından doğum öncesinde de DSA ile taranması, PRA pozitifliği gelişen annelerde yine paternal antijenler açısından DSA ile de değerlendirme yapılarak oluşan antikorların paternal antijenlere özgü olup olmadığının gösterilmesi ile daha geniş ve kapsayıcı bir bilgiye ulaşılması mümkündür.

Çalışmamız ayrıca, Kadın Doğum kliniklerinde de, normal doğum ve sezaryen doğum sonrası veya (plasentanın spontan veya elle çıkarılması örneğinde olduğu gibi) farklı yaklaşımlarla sezaryen uygulamaları sonrası annede fetal HLA antijenleriyle karşılaşmaların değerlendirilmesine hizmet edecek çalışmaların yapılabilmesine yol açabilecektir. Benzeri çalışmalar sonrası elde edilecek verilerin, daha fazla değişkene bağlı çalışmaların önünün açılabilmesi ve anti HLA antikorlarının, Rh uyumsuzluğundakine benzer şekilde, mevcut

gebelikte olmasa bile sonraki gebeliklerde fetüsün doğum öncesi ve sonrası sağlığını etkileyebilme potansiyeli üzerinden Çocuk Hastalıkları uzmanları gibi farklı klinik nosyonların da ilgisini çekecek veriler sunabilmesi mümkündür.

Çalışmamızda, gebelikte PRA pozitifliği gelişmesinde etkisi olabilecek anne yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, anne-baba-bebek ABO kan grupları ve Rh antijenleri, anne-bebek ABO uyumu ve Rh uyumu konuları da değerlendirildi. Tartışmamızın yukarıdaki kısımlarında da belirtildiği üzere normalde gebelik ve doğum sayısı ile artacak şekilde PRA pozitifliği gelişmesi bekleneneği söylenebilir.

Bizim çalışmamızda gebeler hem gebelik hem doğum sayılarına göre ayrı ayrı olacak şekilde, 1 gebelik veya doğum, 2 gebelik veya doğum, 3 ve üzeri gebelik veya doğum olarak gruplara ayrıldı ve çalışıldı. Hem doğum hem gebelik sayılarına göre oluşturulan alt gruplara bakıldığında, doğum veya gebelik sayısı artışıyla PRA pozitifliği gelişimi artışı arasında bir ilişki kurulmadı. Aynı şekilde oluşturulan yaş gruplarına göre bakıldığında, yaşla PRA pozitifliği arasında da bir ilişki yoktu. Ayrıca anne, baba, bebek ABO kan grupları ve anne-bebek ABO kan grubu uyumu açılarından değerlendirildiğinde, bu parametrelerle PRA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Annenin Rh antijenlerine göre ve annenin bebeğin Rh uyumu olup olmamasına göre bakıldığında, Rh (-) gebelerde ve bebekleriyle aralarında Rh uyumsuzluğu bulunan annelerde anti HLA antikoru gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, anne-bebek Rh uyum durumunun yanında, doğum yönteminin PRA pozitifliği üzerine etkisini gösteren ilk çalışmadır ve Rh uyumsuzluğu ve sezaryen doğumun PRA pozitifliği gelişimi üzerindeki etkileri açıkça tespit edilmiştir. Gebeliğin PRA pozitifliği gelişimiyle ilişkisi zaten bilinen bir olgudur. Bu olgu, aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak doğrulandığı pek çok çalışmayla tekraren vurgulanacağı şekilde literatürde kendine yer bulmuş ve gebeliğin PRA pozitifliği gelişmesinde bir risk faktörü olarak kabul görmesine sebep olmuş olsa da mevcut çalışmalarda gebelik, bütün özellikleriyle neredeyse değişmez bir bütün gibi algılanmakta ve statik bir olgu gibi değerlendirilmektedir. Oysa gebeliğin kaba bir anamnez bilgisi olarak bırakılmayıp, değiştirilemez özellikleriyle beraber, sezaryen ve normal doğum gibi yönetilebilir özellikleri hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olunması, 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.

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 adayı 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 maliyet etkin sağlık politikalarının ve nitelikli hizmet sunumunun sürdürülebilmesinde kapladığı bu müstesna yerinin yanında; çalışmamızın, PRA gelişimi hakkında sezaryen konusunda ilk olacak şekilde verdiği bilginin, klinisyenler tarafından elektif sezaryen kararı verilirken göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

Çalışmanın bütçesi değerlendirildiğinde, test maliyetinin yüksek olması nedeniyle örnek sayısının az olması çalışmamız için bir kısıtlılıktır. Sonraki çalışmalarda, daha fazla örnek ve popülasyon çalışmalarıyla gebeliğin PRA pozitifliği üzerine etkisinin daha net anlaşılması mümkün olacaktır. Ayrıca bizim çalışmamızda doğum bilgisi ve doğumda transfüzyon ihtiyacı gelişip gelişmediği sorgulanmıştır. Ancak sezaryenin planlı sezaryen mi acil sezaryen mi olduğu bilgisi, travay süresi, plasentanın durumu (yerleşim yeri ve şekli, plasenta previa varlığı/yokluğu, plasenta acreata gibi yerleşim derinliği bilgileri ve yapışıklık olup olmaması vb.), doğum hangi yoldan gerçekleşirse gerçekleşsin dekolman olup olmaması, plasentanın ayrılma zamanı ve şekli, kanamanın sübjektif değerlendirilmesi gibi doğum eylemiyle ilgili bilgilerin de elde edilmesine yardımcı olacak şekilde Kadın Doğum hekimleri ile işbirliği içerisinde yürütülecek çalışmalarla, ve ayrıca annenin öncesi ve sonrası hematokrit değerleri, kanama belirteçleri gibi kan değerlerinin de çalışılmasıyla; plasenta yerleşiminin, derinliğinin ve travayda maruz kaldığı etkenlerin de dahil olacağı şekilde PRA pozitifliğiyle ilişkili olabilecek geniş bir değişken listesi hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilmesi ve daha kapsamlı bir sonuca ulaşılabilmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Abbas A, Tripathi P, Naik S, Agrawal S. Analysis of human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphism in normal women and in women with recurrent spontaneous abortions. *Eur J Immunogenet*, 2004, 31: 275-278.
2. Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T, Odem RR, Branch DW, Scott JR, Schreiber JR, Ober C. HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7: 1167-1172.
3. Aruna M, Nagaraja T, Andal Bhaskar S, Tarakeswari S, Reddy AG, Thangaraj K, Singh L, Reddy BM. Novel alleles of HLA-DQ and-DR loci show association with recurrent miscarriages among South Indian women. *Human reproduction*, 2011, 26: 765-774.
4. Aruna M, Sudheer P, Andal S, Tarakeswari S, Reddy A, Thangaraj K, Singh L, Reddy B. HLA-G polymorphism patterns show lack of detectable association with recurrent spontaneous abortion. *Tissue Antigens*, 2010, 76: 216-222.
5. Sharma H, Sharma H, Sharma H. Sushruta-samhitA-A critical Review Part-1: Historical glimpse. *Ayu*, 2012, 33.
6. Gorer PA. The Detection of Antigenic Differences in Mouse Erythrocytes by the Employment of Immune Sera. *British Journal of Experimental Pathology*, 1936, 17: 42-50.
7. Klein J. George Snell's first foray into the unexplored territory of the major histocompatibility complex. *Genetics*, 2001, 159: 435-439.
8. Carrel A, Guthrie CC. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. *Journal of the American Medical Association*, 1906, XLVII: 1648-1651.

9. T.C. Sağlık Bakanlığı. TDİS KDS Kamuoyu Bilgilendirme Sayfaları. <https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/PublicDefault2.aspx>. 27 Mayıs 2022.
10. Carosella ED. Jean Dausset 1916–2009. *Nature Immunology*, 2009, 10: 797-797.
11. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2761-2766.
12. Ruiz P. *Transplantation Pathology*. 2nd Baskı. United Kingdom, Cambridge University Press, 2018: 1-24.
13. Le B. Antigen-Presenting Function (s) of the non. *Research in Immunology*, 1996, 147: 301-313.
14. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007: 97-101.
15. van den Elsen PJ. Expression regulation of major histocompatibility complex class I and class II encoding genes. *Front Immunol*, 2011, 2: 48.
16. Morris A, Hewitt C, Young S. The major histocompatibility complex: its genes and their roles in antigen presentation. *Mol Aspects Med*, 1994, 15: 377-503.
17. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra DJ. *Immunobiology*. Baskı. Taylor & Francis Group UK: Garland Science, 2001.
18. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51: 887-900.
19. Roth DB. T cell receptors and MHC molecules. İçinde: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (editörler). *Immunology*, 8th Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2012: 89-106.

20. Zachary AA, Leffell MS. Detecting and monitoring human leukocyte antigen-specific antibodies. *Hum Immunol*, 2008, 69: 591-604.
21. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant*, 2004, 4: 438-443.
22. Mishra MN, Baliga KV. Significance of panel reactive antibodies in patients requiring kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24: 495-499.
23. Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL, Tsai A, Lei HY. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation*, 2002, 74: 1192-1194.
24. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation*, 2003, 75: 1034-1040.
25. Hadjiliadis D, Chaparro C, Reinsmoen NL, Gutierrez C, Singer LG, Steele MP, Waddell TK, Davis RD, Hutcheon MA, Palmer SM, Keshavjee S. Pre-transplant panel reactive antibody in lung transplant recipients is associated with significantly worse post-transplant survival in a multicenter study. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24: S249-254.
26. Shah AS, Nwakanma L, Simpkins C, Williams J, Chang DC, Conte JV. Pretransplant panel reactive antibodies in human lung transplantation: an analysis of over 10,000 patients. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85: 1919-1924.
27. Lau CL, Palmer SM, Posther KE, Howell DN, Reinsmoen NL, Massey HT, Tapson VF, Jagers JJ, D'Amico TA, Davis RD, Jr. Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69: 1520-1524.

28. Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D, Cogert GA, Moriguchi JD, Kawata N, Hamilton MA, Hage A, Terasaki P, Laks H. Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation? *Circulation*, 1996, 94: II294-297.
29. Morris AA, Cole RT, Veledar E, Bellam N, Laskar SR, Smith AL, Gebel HM, Bray RA, Butler J. Influence of race/ethnic differences in pre-transplantation panel reactive antibody on outcomes in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2308-2315.
30. Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2015, 99: 1043-1050.
31. Cardella CJ, Falk JA, Nicholson MJ, Harding M, Cook GT. Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet*, 1982, 2: 1240-1243.
32. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant*, 2003, 3: 1488-1500.
33. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, Dynis M, Chaplin H. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion*, 1999, 39: 103-106.
34. Morin-Papunen L, Tiilikainen A, Hartikainen-Sorri AL. Maternal HLA immunization during pregnancy: presence of anti HLA antibodies in half of multigravidous women. *Medical biology*, 1984, 62: 323-325.
35. Regan L, Braude PR, Hill DP. A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Hum Reprod*, 1991, 6: 294-298.

36. Powers A, Stowell CP, Dzik WH, Saidman SL, Lee H, Makar RS. Testing only donors with a prior history of pregnancy or transfusion is a logical and cost-effective transfusion-related acute lung injury prevention strategy. *Transfusion*, 2008, 48: 2549-2558.
37. Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, Glynn SA, Hillyer CD, Carey P, Gottschall JL, Murphy EL, Rios JA, Ness PM, Wright DJ, Carrick D, Schreiber GB. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion*, 2009, 49: 1825-1835.
38. 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 JM. Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Hum Immunol*, 2013, 74: 946-951.
39. Lee J, Romero R, Xu Y, Miranda J, Yoo W, Chaemsaitong P, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Tarca AL, Korzeniewski SJ, Hassan SS, Than NG, Yoon BH, Kim CJ. Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 2013, 70: 162-175.
40. Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Park JY, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Kim CJ. Maternal HLA panel-reactive antibodies in early gestation positively correlate with chronic chorioamnionitis: evidence in support of the chronic nature of maternal anti-fetal rejection. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66: 510-526.
41. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38: 634-642.

42. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38: 629-633.
43. Almqvist C, Cnattingius S, Lichtenstein P, Lundholm C. The impact of birth mode of delivery on childhood asthma and allergic diseases--a sibling study. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42: 1369-1376.
44. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins. *Nature*, 1964, 204: 998-1000.
45. Won DI. Flow Cytometry PRA Using Pooled Lymphocytes for both HLA Class I and II Antibodies. *Laboratory Medicine*, 2011, 42: 17-24.
46. Duquesnoy RJ, Marrari M. Multilaboratory evaluation of serum analysis for HLA antibody and crossmatch reactivity by lymphocytotoxicity methods. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127: 149-156.
47. Eng HS, Leffell MS. Histocompatibility testing after fifty years of transplantation. *J Immunol Methods*, 2011, 369: 1-21.
48. Ancic M, Maravic B, Radman M, Kovacic V. [Methods for Detection of Antibodies to Hla Antigens in Patients Awaiting Kidney Transplantation and Combined Pancreas-Kidney Transplantation]. *Acta Med Croatica*, 2014, 68: 421-423.
49. Coons AH. The beginnings of immunofluorescence. *J Immunol*, 1961, 87: 499-503.
50. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. 1960. *Obes Res*, 1996, 4: 583-600.
51. Voller A, Bartlett A, Bidwell DE. Enzyme immunoassays with special reference to ELISA techniques. *J Clin Pathol*, 1978, 31: 507-520.
52. Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*, 1958, 181: 1735-1736.

53. Vilches M, Nieto A. Analysis of Pregnancy-Induced Anti-HLA Antibodies Using Luminex Platform. *Transplantation Proceedings*, 2015, 47: 2608-2610.
54. Cerci Gurbuz B, Soyoz M, Ozkale Okyay D, Kilicaslan Ayna T, Pirim I. Comparison of Anti-HLA Antibody Production According to Gestational Periods in Pregnant Women. *Transplant Proc*, 2017, 49: 464-466.
55. Hönger G, Fornaro I, Granado C, Tiercy JM, Hösli I, Schaub S. Frequency and determinants of pregnancy-induced child-specific sensitization. *Am J Transplant*, 2013, 13: 746-753.
56. Rebibou J-M, Chabod J, Alcalay D, Coussediere M-C, Deteix P, Touchard G, Dupont I, Thévenin C, Chalopin J-M, Tiberghien P. Flow cytometric evaluation of pregnancy-induced anti-HLA immunization and blood transfusion-induced reactivation. *Transplantation*, 2002, 74: 537-540.
57. Dumortier J, Dedic T, Erard-Poinsot D, Rivet C, Guillaud O, Chambon-Augoyard C, Bosch A, Lachaux A, Couchonnal E, Thaumat O, Boillot O, Dubois V. Pregnancy and donor-specific HLA-antibody-mediated rejection after liver transplantation: “Liaisons dangereuses”? *Transplant Immunology*, 2019, 54: 47-51.
58. Ajaimy M, Lubetzky M, Jones T, Kamal L, Colovai A, de Boccardo G, Akalin E. Pregnancy in sensitized kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clinical Transplantation*, 2016, 30: 791-795.
59. De Clippel D, Baeten M, Torfs A, Emonds MP, Feys HB, Compennolle V, Vandekerckhove P. Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy. *Transfusion*, 2014, 54: 3036-3042.
60. Hyun J, Park KD, Yoo Y, Lee B, Han BY, Song EY, Park MH. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. *Transplant Proc*, 2012, 44: 222-225.

61. Higgins R, Lowe D, Daga S, Hathaway M, Williams C, Lam FT, Kashi H, Tan LC, Imray C, Fletcher S, Krishnan N, Hart P, Zehnder D, Briggs D. Pregnancy-induced HLA antibodies respond more vigorously after renal transplantation than antibodies induced by prior transplantation. *Human Immunology*, 2015, 76: 546-552.
62. Ober C, van der Ven K. Immunogenetics of Reproduction: An Overview. İçinde: Olding LB (editör). *Reproductive Immunology*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 1997: 1-23.
63. Tsuda S, Nakashima A, Shima T, Saito S. New Paradigm in the Role of Regulatory T Cells During Pregnancy. *Front Immunol*, 2019, 10: 573.
64. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Science immunology*, 2019, 4: eaat6114.
65. Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 258391.
66. Vinatier D, Monnier JC. [Immunological recognition in pregnancy: physiology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1993, 22: 709-721.
67. Polycarpou A, Ntais C, Korber BT, Elrich HA, Winchester R, Krogstad P, Wolinsky S, Rostron T, Rowland-Jones SL, Ammann AJ, Ioannidis JP. Association between maternal and infant class I and II HLA alleles and of their concordance with the risk of perinatal HIV type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002, 18: 741-746.
68. Mittleman BB, Shearer GM. Mother-to-infant transmission of HIV type 1: role of major histocompatibility antigen differences. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1996, 12: 1397-1400.
69. Cruz GI, Shao X, Quach H, Ho KA, Sterba K, Noble JA, Patsopoulos NA, Busch MP, Triulzi DJ, Wong WS, Solomon BD, Niederhuber JE, Criswell LA, Barcellos LF.

- Increased risk of rheumatoid arthritis among mothers with children who carry DRB1 risk-associated alleles. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017, 76: 1405-1410.
70. Jackman RP, Cruz GI, Nititham J, Triulzi DJ, Barcellos LF, Criswell LA, Norris PJ, Busch MP. Increased alloreactive and autoreactive antihuman leucocyte antigen antibodies associated with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Lupus Science & Medicine*, 2018, 5: e000278.
 71. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002, 16: 847-858.
 72. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, Davis JM, 3rd, Hunder GG, Thernau TM, Gabriel SE. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism*, 2011, 63: 633-639.
 73. Cruz GI, Shao X, Quach H, Ho KA, Sterba K, Noble JA, Patsopoulos NA, Busch MP, Triulzi DJ, Wong WSW, Solomon BD, Niederhuber JE, Criswell LA, Barcellos LF. A Child's HLA-DRB1 genotype increases maternal risk of systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 2016, 74: 201-207.
 74. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon R-J, Toth B. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *Journal of clinical medicine*, 2021, 10: 869.
 75. Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JW, Haines RF. Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 141: 987-999.
 76. Medawar PB, Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 1953.

77. Kumpel BM, Manoussaka MS. Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox sanguinis*, 2012, 102: 2-12.
78. Davies CJ. Why is the fetal allograft not rejected? *J Anim Sci*, 2007, 85: E32-35.
79. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol*, 2002, 21: 471-495.
80. Than NG, Hahn S, Rossi SW, Szekeres-Bartho J. Editorial: Fetal-Maternal Immune Interactions in Pregnancy. *Front Immunol*, 2019, 10: 2729.
81. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, McFarland JG, Nathens AB, Silliman CC, Stroncek D. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*, 2005, 33: 721-726.
82. Triulzi D, Kleinman S, Kakaiya R, Busch M, Norris P, Steele W, Glynn S, Hillyer C, Carey P, Gottschall J, Murphy E, Rios J, Ness P, Wright D, Carrick D, Schreiber G. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: Implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion*, 2009, 49: 1825-1835.
83. Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg*, 2009, 108: 770-776.
84. Fabron A, Jr., Lopes LB, Bordin JO. Transfusion-related acute lung injury. *J Bras Pneumol*, 2007, 33: 206-212.
85. Toy P, Lowell C. TRALI--definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 2007, 21: 183-193.
86. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, Meade M, Morrison D, Pinsent T, Robillard P, Slinger P. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*, 2004, 44: 1774-1789.

87. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*, 2003, 43: 177-184.
88. Eder AF, Herron R, Strupp A, Dy B, Notari EP, Chambers LA, Dodd RY, Benjamin RJ. Transfusion-related acute lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion*, 2007, 47: 599-607.
89. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, Navarrete C, Lucas G, Soni N, Morgan C, Choo L, Cohen H, Williamson LM. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*, 2009, 49: 440-452.
90. Küssel L, Herkner H, Wahrmann M, Eskandary F, Doberer K, Binder J, Pateisky P, Zeisler H, Böhmig GA, Bond G. Longitudinal assessment of HLA and MIC-A antibodies in uneventful pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia or gestational diabetes. *Sci Rep*, 2017, 7: 13524.
91. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010, 376: 631-644.
92. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 467-474.
93. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005, 365: 785-799.
94. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2009, 338: b2255.

95. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2007, 21 Suppl 1: 36-45.
96. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology*, 1996, 7: 240-244.
97. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 57-62.
98. Zhang S, Qiu X, Wang T, Chen L, Li J, Diao J, Li Y, Qin J, Chen L, Jiang Y. Hypertensive Disorders in Pregnancy Are Associated With Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 842878.
99. Kvalvik LG, Wilcox AJ, Skjærven R, Østbye T, Harmon QE. Term complications and subsequent risk of preterm birth: registry based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2020, 369: m1007-m1007.
100. Gregory EJ, Liu J, Miller-Handley H, Kinder JM, Way SS. Epidemiology of Pregnancy Complications Through the Lens of Immunological Memory. *Frontiers in immunology*, 2021, 12: 693189-693189.
101. van Kampen CA, Versteeg-vd Voort Maarschalk MF, Langerak-Langerak J, Roelen DL, Claas FH. Kinetics of the pregnancy-induced humoral and cellular immune response against the paternal HLA class I antigens of the child. *Hum Immunol*, 2002, 63: 452-458.
102. Sereshki N, Andalib A, Ghahiri A, Mehrabian F, Sherkat R, Rezaei A, Wilkinson D. The expression of human leukocyte antigen by human ejaculated spermatozoa. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7: e1005.

103. Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Yoon BH, Kim CJ. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS One*, 2011, 6: e16806.
104. Sung S, Mahdy H. Cesarean Section. İçinde: *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022.
105. Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *Cmaj*, 2007, 176: 455-460.
106. Kawakita T, Landy HJ. Surgical site infections after cesarean delivery: epidemiology, prevention and treatment. *Maternal health, neonatology and perinatology*, 2017, 3: 12-12.
107. Richman VV. Analyzing the risks of cesarean delivery. *Cmaj*, 2007, 177: 899.
108. Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, Bréart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 2006, 108: 541-548.
109. Martens MG, Kolrud BL, Faro S, Maccato M, Hammill H. Development of wound infection or separation after cesarean delivery. Prospective evaluation of 2,431 cases. *J Reprod Med*, 1995, 40: 171-175.
110. Leth RA, Møller JK, Thomsen RW, Uldbjerg N, Nørgaard M. Risk of selected postpartum infections after cesarean section compared with vaginal birth: a five-year cohort study of 32,468 women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2009, 88: 976-983.
111. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol*, 1990, 75: 52-58.

112. Haas DM, Morgan S, Contreras K, Kimball S. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 4: Cd007892.
113. Bastek JA, Gómez LM, Elovitz MA. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Clin Perinatol*, 2011, 38: 385-406.
114. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1500-1507.
115. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2002, 8: 3-13.
116. Çelebi C. Sistemik İnflamatuvar Yanıt (Sırs) Ve Çoklu Organ Fonksiyon Bozukluğu Sendromu (MODS) Bakım Girişimleri. 2018.
117. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179: 194-202.
118. Ben-Hur H, Gurevich P, Elhayany A, Avinoach I, Schneider DF, Zusman I. Transport of maternal immunoglobulins through the human placental barrier in normal pregnancy and during inflammation. *Int J Mol Med*, 2005, 16: 401-407.
119. Hema KR, Johanson R. Techniques for performing caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2001, 15: 17-47.
120. Özçimen EE, Üçkuyu A, Üstüner I, Başer E, Öktem M. The Effect of Placental Removal Method on Hemorrhage at Cesarean Sectio. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2005, 2: 178-180.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Doğum tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Gökhan AKYÜZ	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Biyoloji	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 14	% 15
II. Genel Bilgiler	% 6	% 35
III. Materyal ve Metod	%19	% 35
IV. Bulgular	% 4	% 15
V. Tartışma	% 0	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		
Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı	
Gökhan AKYÜZ	Doç. Dr. Hasan DOĞAN	
2.9.2022	2.9.2022	

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU

 		
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
KARAR		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Hasan DOĞAN
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Gebelikte Doğum Sonrası Pra Pozitifliği Gelişmesinde Etken Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 6 Karar No: 13	Tarih: 30.11.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-4. İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ İZİN YAZISI



T.C.
ERZURUM VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

ERZURUM İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ - ESKİ_ERZURUM
AİLE HEKİMLİĞİ BİRİMİ
20/12/2018 08:50 - E-44827528 - 604.02 - E.1430



Sayı : 44827528-604.02
Konu : Araştırma İzin Talebi

Sn. Dr. Gökhan AKYÜZ
Osmangazi Aile Sağlığı Merkezi
46 No.lu Aile Hekimliği Birimi
Palandöken / ERZURUM

İlgi: 28.11.2018 tarihli dilekçe.

İlgide kayıtlı dilekçenizde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hasan DOĞAN sorumluluğunda "Gebelikte Doğum Sonrası PRA Pozitifliği Gelişmesinde Etken Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmanın yapılabilmesi için izin talebinde bulunulduğu tarafımıza bildirilmiştir.

Birinci basamak sağlık hizmetleri alanında yapılacak olan tüm araştırmalarda Tıbbi Deontoloji Tüzüğü ve Hasta Hakları Yönetmeliğine uyulması gerekmektedir. Ayrıca, 25.01.2013 tarihli ve 28539 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği'nin 31 inci maddesi, 5 inci fıkrasında belirtilen "Aile hekimleri, bakmakla yükümlü olduğu vatandaşlara ait, bilgi sisteminde tuttuğu tüm verilerin ilgili mevzuatı çerçevesinde gizliliğini, bütünlüğünü, güvenliğini ve mahremiyetini sağlamakla yükümlüdür." hükmü ile 01.08.1998 tarihli ve 23420 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'nin "Bilgilerin Gizli Tutulması" başlıklı 23 üncü maddesi 1 inci fıkrasında belirtilen "Sağlık hizmetinin verilmesi sebebiyle edinilen bilgiler, kanun ile müsaade edilen haller dışında hiçbir şekilde açıklanamaz" hükmüne istinaden aile hekimlerine kayıtlı nüfusla ilgili veriler şahsın veya yasal vasisinin izni olmadan üçüncü kişilerle paylaşılamaz. Konuya ilişkin olarak yapılan değerlendirme neticesinde, araştırmacının katılımcılara kendi imkanları ile ulaşması gerektiği kararı alınmıştır.

Bununla birlikte, aile sağlığı merkezinde gerçekleştirilecek olan araştırmalarda, bu merkezde çalışan personelden ve araştırmaya katılacak hastalardan gönüllü olduklarına dair belge alınması, aile sağlığı Merkezinin işleyişi ve güvenilirliğine zarar verilmeksizin ve mesai saatleri içerisinde hizmeti aksatmadan bizzat araştırma sahibi tarafından araştırmanın yürütülmesi gerekmektedir. Ayrıca aile sağlığı merkezinde sadece çalışmanın anket kısmının yapılmasına, invaziv girişimde bulunulmamasına karar verilmiştir.

Bu değerlendirmeler doğrultusunda yukarıda yer alan ilkelere bağlı kalmak koşuluyla araştırma izin talebi uygun bulunmuştur. Söz konusu çalışma sonucu hazırlanan araştırma raporundan, toplam 2 (iki) nüsha Müdürlüğümüze teslim etmeniz ve uyarılarımıza hassasiyetle uymanız hususunda;

Bilgilerinizi rica ederim.