

Evrensel Kan Ürünleri

Universal Blood Products

Berksan ŞİMŞEK*, İsmail Yaşar AVCI**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kasımpaşa Binası, Transfüzyon Merkezi, İstanbul

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Kan, geçmişte dönemin önde gelenleri tarafından kendilerine gençlik verdiği, ömürlerini uzattığı düşünülen günümüzde ise toplumların kitlesel olarak etkilendiği savaşlar, doğal afetler gibi durumlarda birlikte ameliyatlar ve kronik hastalıklarda gereksinim duyulan ve tek kaynağı insan olan bir sıvıdır. ABO kan grup antijenleri ve antikorlarının tanımlanması ile kan transfüzyonunda temel kurallar ortaya konulmuştur. Bu bilgiler ışığında özellikle ABO uyumsuz transfüzyonların önlenmesi ve yoğun transfüzyon gerektiren durumlarda ikmal kaynaklı uygulamaların kolaylaştırılması için araştırmacılar evrensel kan ürünleri geliştirme çabalarına girişmişlerdir. Klasik anlamda evrensel kan ürünü denildiğinde O grubu Rh(D) negatif eritrositler ile AB grubu plazma anlaşılmakta ve bu ürünler sınırlı sayıda ki bağışçıdan sağlanabilmektedir. Evrensel kan ürünleri kavramı her grup bağışçıdan alınan kanların antijen ve antikorlarının ortadan kaldırılması veya maskelenmesi ya da antijen taşımayan kan ürünlerinin laboratuvar ortamında üretilmesini ifade etmektedir. Bu kapsamda evrensel eritrosit süspansiyonları, evrensel plazma, evrensel trombosit süspansiyonları ve oksijen taşıyıcılar üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu tarzda ürünlerin üretilmesinin transfüzyon yolu ile enfeksiyon etkenlerinin bulaştırılmasının önlenmesine de çok önemli katkıları olacaktır. Gelecek dönemde hedeflenen evrensel kan ürünlerinin kullanımını birlikte bu ürünlerin geliştirilmesinde karşılaşılan mali ve teknik sorunlar bu ürünlerin kullanımının yaygınlaşmasının belirli bir süre alacağını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Evrensel kan ürünü, evrensel eritrosit, evrensel plazma, evrensel trombosit, oksijen taşıyıcı

ABSTRACT

Blood, in the past by the leaders of the period is thought to give them youth and extend their lifespan but in the present it is needed circumstances like natural disasters and wars that affected communities massively also for surgery and chronic diseases and it is a liquid which's source is only human. Fundamental rules of blood transfusion was revealed by the definition of ABO blood group antigens and antibodies. According to these facts, researchers have attempted to develop universal blood products especially to prevent ABO incompatible transfusions and to facilitate the supply-borne applications in cases requiring intensive transfusion. In a classical sense the term universal blood product refers to group O Rh(D) negative erythrocytes and group AB plasma and these products can be obtained from a limited number of donors. The term universal blood products refers to removal or masking of antigens and antibodies from blood taken each group of donors or production of blood products without antigens in the laboratory. In this context, there are various studies on universal erythrocyte suspensions, universal plasma, universal platelet suspensions and oxygen carriers. The production of such products will also have considerable contributions in preventing transmission of infectious agents by transfusion. The goal for near future is to use these universal blood products, however the financial and technical obstacles encountered in the development of these products indicate that widespread use of these products will take some time.

Keywords: Universal blood product, universal erythrocyte, universal plasma, universal platelet, oxygen carrier

GİRİŞ

Kan, eski medeniyetlerin var olduğu dönemlerden itibaren yaşam ile bir tutulmuş, insanı hayatta tutan, ona güç veren ana etken olarak görülmüştür. Romalılar ölen gladyatörlerin kanını içmek için birbirleriyle

yarışırken, Eski Mısırlılar güçlerini yenilemek için kan banyosu yapar ve böylece ölenin cesaret ve gücünün kendilerine geçeceğine inanırlardı ⁽¹⁾.

William Harvey'in 17. yüzyılda kan dolaşımını açıklamasından sonra İngiliz fizyolog Richard Lower bir

Alındığı tarih: 22.11.2016

Kabul tarihi: 15.09.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Berksan Şimşek, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kasımpaşa Ek Binası, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi-Transfüzyon Merkezi, Okmeydanı / İstanbul

e-posta: berksansimsek@hotmail.com

hayvandan diğerine kan nakli gerçekleştirmiştir. İnsandan insana kan nakli ise 19. yüzyıl başlarında İngiliz kadın doğum uzmanı James Blundell tarafından yapılmıştır⁽²⁾.

Karl Landsteiner'e Nobel Ödülü kazandıran ABO kan gruplama sistemi antijenleri ve antikörleri keşfedildiği zamandan günümüze kadar transfüzyon uygulamalarının en temel ögesi olmuştur^(3,4). Kan transfüzyonuna, kazalar, savaşlar, afetler gibi toplumun sayısal olarak çok etkilendiği durumlar ve cerrahi müdahaleler, hemofili, lösemi, aplastik anemi gibi kronik hastalıklarda ve gebelik gibi ciddi klinik durumlarda gereksinim duyulmaktadır⁽⁵⁾.

Yanlışlıkla yapılan ABO uyumsuz transfüzyonların önlenmesini ve lojistik uygulamaların (özellikle savaş ve masif transfüzyon uygulamaları için) kolaylaştırılmasını hedefleyen bilim insanları evrensel kan ürünlerinin geliştirilmesi için yoğun çaba harcamaktadırlar⁽⁶⁾.

Evrensel kan ürünü terimi ile tüm hastalara kan gruplarına bakılmaksızın kullanılabilen kan ürünleri kast edilmektedir⁽⁷⁾. Klasik kan bankacılığı anlayışında evrensel kan bileşeni denildiğinde O grubu Rh(D) negatif eritrositler ile AB grubu plazma anlaşılmakta ve bu bileşenler sınırlı sayıdaki bağışçı grubundan elde edilebilmektedir. Her geçen yıl ortalama insan ömrünün uzaması neticesinde kan ve kan ürünlerine olan gereksinimin artmasına bağlı olarak evrensel kan ürünü üretimi ihtiyacı daha da artmıştır⁽⁶⁾. Geleceğin evrensel kan ürünü kavramı ise ya her grup bağışçıdan alınan kanın antijen ve antikörlerinin yok edilmesi veya maskelenmesi ya da antijen taşımayan kan ürünlerinin laboratuvar ortamında üretilmesini ifade etmektedir. Antijen taşımayan kan ürünlerinin laboratuvar ortamında üretilmesi, transfüzyon yolu ile enfeksiyöz etkenlerin bulaşının önlenmesi çabalarına da önemli bir katkı sağlayacaktır.

a. Evrensel Eritrosit Konsantreleri

ABO ve Rh(D) gruplamaya rağmen, özellikle kronik ve sayıca çok transfüzyona gereksinim duyan hastaların tedavisinde eritrositlerin antijenik yapıları oldukça endişe verici bir durum yaratmaktadır⁽⁸⁾. Yakın geçmişe kadar eritrosit yüzeyindeki A ve B antijenlerinin enzimatik etki ile elimine edilip O gru-

bunda evrensel eritrosit konsantresi elde edilmesi yada A ve B antijenlerinin yanı sıra eritrosit yüzeyindeki diğer antijenik yapılarında maskelenmesi ile antijenik özelliği taşımayan eritrosit konsantrelerinin transfüzyonu hedeflenmiş durumdaydı^(3,4,6-12). Biryandan bu yöndeki çalışmalar devam ederken yeni bir çözüm yolu olarak ayrı ayrı çalışmalarla olsa da birleştiğinde hedefi laboratuvar ortamında eritrosit konsantrelerinin üretimi olan çalışmalar da dikkati çekmektedir. Tüm bu çalışmalar kronik olarak transfüzyon ihtiyacı duyan hastalar ve kan ürünlerine gereksinimin yoğun olarak arttığı afetler ve savaşlar gibi olağanüstü durumlarda güvenli transfüzyon yapılabilmeye alıcılarda alloimmunizasyonu önlemeye yöneliktir. Bu tarz ürünlerin üretimi için bir kaç farklı metod bulunmaktadır. Buna göre;

a.1. "A" ve "B" Antijenlerinin Enzimatik Yıkımı

A ve B antijenlerini oluşturan monosakkaridler sırasıyla α -1,3 bağlı N asetil galaktozamin ve α -1,3-galaktoz'dur. O grubunda iki monosakkaridde yoktur. Teorik olarak A ve B antijenlerinin glikozid bağı basit bir hidrolitik bölünme sonucunda O grubuna dönüşür⁽⁹⁾. A ve B antijenlerini oluşturan şeker yapıların çeşitli bitkisel ve bakteriyolojik enzimler ile yıkılması ve böylece O grubu eritrosit konsantresi elde etme çalışmaları ile oluşturulan ürünler deneysel çalışmalarda ve sınırlı miktarlarda da olsa da başarı ile uygulanmıştır. Enzimatik yapıların geliştirilme çalışmaları devam etmektedir⁽⁹⁾.

a.1.1. Grup B Eritrositlerin Grup O Eritrositlere Dönüşümü

B antijenlerini ortadan kaldırmak için pek çok araştırmacı nonbakteriyel enzimler kullanmıştır. En sık bilineni yeşil kahve çekirdeklerinden elde edilen α -galaktozidazdır. 1980'lerde Goldstein ve Lenny⁽¹¹⁾ bu enzimi başarı ile kullanan ilk araştırmacılar olmuşlardır. O grubuna dönüşen eritrositleri alan diğer kan grubuna sahip alıcılarda yapılan tetkikler sonucunda dönüşmüş olan eritrositlerin normal sürede yaşamlarını devam ettirdikleri saptanmış ve transfüzyon sonrası 7 haftalık bir süreçte herhangi bir hemoliz belirlenmemiştir. Lenny ve ark.⁽¹¹⁾ 1991'de tam ünite kan naklini gerçekleştirdiği çalışmasında alıcılarda herhangi bir klinik reaksiyon belirtisi ile karşılaşmazken dönüşmüş eritrositlerin yaşam süresi

Goldstein kaynaklarda yok...!

yine normal olarak saptanmıştır. Bu çalışmada iki alıcıya yineleyen transfüzyonda yapılmış ve sonuçta herhangi bir anormallik saptanmamıştır. 1994 yılında yine Lenny ve ark.⁽¹¹⁾ tekrarlı transfüzyon yapılan O grubu kana sahip alıcılardan birinde anti-B saptamış ancak herhangi bir klinik reaksiyon gelişmemiştir. Bu ekip rekombinant kahve çekirdeği galaktozidazını da multiple ve yinelenen kan alan hastalarda denemişler ve en az ilk galaktozidaz kadar etkin bulmuşlardır. Hastalarda herhangi bir reaksiyon gelişmezken beklenen hemogloblin/hematokrit seviyeleri ve eritrosit yaşam süresi yakalanmıştır. Hiçbir olguda anti-B gelişimi olmamıştır. Kruskall ve ark.'nın daha geniş bir hasta serisinde yaptığı çalışmalarında herhangi bir reaksiyon rastlanmazken, beklenen hemogloblin artışı sağlanmış fakat eritrosit yaşam süreleri yönünden değerlendirildiğinde iki hasta dışında normal sonuçlar elde edilmiştir. Hastalardan birinde dönüşmüş eritrosit transfüzyonu sırasında kanama gelişmiş diğerinde ise rutin antikor tarama testleri negatif olmasına rağmen, hasta serumu ile serolojik uyumsuzluk saptanmıştır^(6,7,12).

a.1.2. Grup A Eritrositlerin Grup O Eritrositlere Dönüşümü

A antijenlerini O grubu eritrositlere dönüştürme işlemi B antijenlerinin yok edilmesi kadar basit bir işlem değildir. Öncelikle A antijeninin yapısından kaynaklı sorunlar bulunmaktadır. Antijenik yapı olarak çeşitlilik arz ettiğinden tüm yapılara uygun aynı etkinliği gösteren glikozidaz enziminin bulunması bir diğer sorunu oluşturmaktadır. Farklı araştırmacılar farklı kaynaklardan elde ettikleri α -N asetil galaktozaminidazlar ile çalışmışlar ve kısmi başarılar elde etmişlerdir. Bunlar arasında *Clostridium perfringens*'ten, tavuk karaciğerinden, *Ruminococcus torques*'ten, *Acremonium* spp.'den, *Chryseobacterium* spp.'den ve *Elizabethkingia meningosepticum*'dan elde edilmiş glikozidazlar sayılabilir. Her birinin çalıştığı pH aralığı, A antijenlerinin alt gruplarına etkinlik düzeyi birbirlerinden farklılık göstermekle birlikte yetersiz enzim aktivitesi sorunu devam etmiştir^(3,4,6,7,12). Yakın tarihte Withers ve ark.⁽⁴⁾ yürüttüğü çalışmada gen mutagenesi ile daha stabil ve aktif glikozid hidrolazlardan yararlanarak özellikle A antijenlerinin eritrosit yüzeyinden başarılı şekilde uzaklaştırdıklarını göstermişlerdir.

Uygulamanın rutine girmesinin sağlayacağı yararlar, tüm grupların bir biri ile uyumlu olması, ender ABO gruplu eritrosit konsantrisi yetersizliğinin önlenmesi, ender ABO gruplu eritrosit konsantrilerinin kullanılmama nedeni ile imhalarının önlenmesi, lojistik yönetim amaçlı masrafların azalması, yinelenen kan gruplama maliyetinin ortadan kalkması, yanlışlıkla ABO uyumsuz kan kullanımının ve getireceği risklerin önlenmesi, plazma içermemesi ile birlikte için transfüzyon reaksiyonlarının azalması-önlenmesi, acil kan ürünü serbestleştirilmesinde kolaylık sağlanması olarak sayılabilir^(6,7,12).

a.2. Eritrosit Yüzey Antijenlerinin Maskelenmesi

İnsanlarda toksik etkisinin olmadığı kanıtlanmış olan ve Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından da farklı tedavi ürünlerinin üretiminde kullanımına onay verilen polietilen glikol (PEG), eritrositlerin yüzeyinde bulunan antijenik yapıları örtecek şekilde kaplamada da kullanılmaktadır. PEG yüksüz olup suda çözünebilir bir moleküldür. PEG'ü eritrosit yüzeyine tutturmak için farklı kimyasallar kullanılmaktadır. Öyle ki farklı çalışmalarda araştırmacılar bu kimyasallardan yararlanarak farklı büyüklük ve miktarlarda PEG kullanarak eritrosit yüzeylerini kaplamışlar ve değişen oranlarda anti-A, anti-B ve anti-D ile azalan reaksiyon gözlemlemişlerdir. Ayrıca diğer minör kan grubu antijenlerini de başarıyla inhibe ettiklerini ve reaksiyonu azalttıklarını göstermişlerdir. Her ne kadar direkt aglütinasyon testiyle negatif sonuçlar alınmış olsa da daha hassas indirekt antiglobulin testleriyle pek çok antijen için pozitif sonuç alınmış ve antijen maskelemede daha alınacak çok yol olduğunu göstermişlerdir. Serum antikor titrasyonunun da anlamlı düşüş sağlanmış olması etkileyici bir netice olarak kabul edilmekle birlikte, hâlen alıcıların düşük titreli antikorlar ile güçlü şekilde reaksiyona girebildikleri saptanmıştır⁽⁷⁾. Bunun yanı sıra sağlıklı bağışçılarda %25'e varan oranda PEG'e karşı bulunan antikorlar da bu yöndeki çalışmaları olumsuz etkilemiştir⁽¹³⁾. PEG'lenmiş eritrositler morfolojik ve fonksiyonel açıdan normal olarak değerlendirilmekle birlikte in vivo yaşam süreleri yönünden normal eritrositlerin gerisindedirler. Transfüzyon öncesi testlerdeki ve in vivo yaşam süreleri ile ilgili ortaya çıkan sorunlara bağlı olarak PEG'leme ile ilgili pek çok farklı yöntem geliştirilmektedir. Yeni nesil PEG kaplı eritrositler ile reaksiyonlarda azalma saptanmış olsa

Kruskall kaynaklarda yok...!

da halen insan eritrositlerinde kullanılabilir düzeyde veriler elde edilememiştir ^(7,9).

a.3. Antijen Taşımayan Eritrositlerin Üretilmesi

Laboratuvar ortamında antijen taşımayan eritrositlerin üretimi ile ilgili ümit vaat eden sınırlı sayıda da olsa çalışmalar mevcuttur. In vitro ortamlarda erişkin hücrelerden, kordon kanından ya da puliripotent kök hücrelerinden eritrosit üretimi çalışmalarında üretilen eritrositler yeterli miktarlara ulaşamama sorunlarını da beraberinde getirdiğinden pek başarılı olamamışlardır. Bu sorunu çözebilecek bir gelişme arzu edilen antijenik yapıda erişkin eritroid hücre serilerinden ölümsüz-sürekli çoğalan hücrelerin oluşturulmasıdır. Bu eritrositler üretimlerinden sonraki ilk 100.günden sonra 43,2 saatlik bir sürede ikiye katlanacak şekilde 300 gün kadar çoğaltılabilmektedir. Bu hücrelerin eritroid seriye farklılaşması sonrası yapılan santrifüjlerde kırmızı pellet oluşumuyla hemogloblin sentez artışı gösterilmiştir. Ayrıca Western Blot analizleri ile de normal erişkin eritroid hücrelerde yer alan β globin seviyeleri aynı düzeyde bulunmuş, bunlarda fetal ve embriyonik globin olmadığı gösterilmiştir ⁽¹⁴⁾. Bombay grubu bir kişinin somatik hücrelerinden puliripotent kök hücre ve eritrosit üretimi başarılmıştır ⁽¹⁵⁾. Ölümsüz-sürekli çoğalan eritrositlerin çekirdek kaybına neden olan protein yapılar da araştırma aşamasında olup bu hücrelerin çekirdek kaybına uğratılmaları ile istenen antijenik yapıda üretilmiş eritrositler kullanıma hazır hale getirilebilecektir ⁽¹⁶⁾. Dondurarak saklama yöntemlerinin de geliştirilmesi ile evrensel eritrosit konsantreleri daha uzun süreli saklanma ve gereksinim anında kullanılma imkanı bulacaktır.

b. Evrensel Plazma

ABO uygunluğuna ihtiyacı ortadan kaldırması, tüm kan gruplarına sahip hastalara herhangi bir karışıklığa nedeniyet vermeden güvenle nakledilebilmesi ve lojistik kolaylıkları ile acil durumlarda kullanılabilmesi evrensel plazmanın önemini ortaya koymaktadır. Günümüzde koagülasyon proteinlerinin eksikliği ya da fonksiyon bozukluğunun tedavisinde önemli bir yer tutan taze (donmuş) plazmanın yerini tutabilecek Freeze-Dried Plasma (FDP) Almanya'da lisans almış durumdadır. Bu ürün liyofilize hale getirilmiş plazmadır. Özellikle lojistik kolaylıkları (derin don-

durucu gereksiniminin ortadan kalkması, uzak noktalara taşıma kolaylığı, kırılğan donmuş torbanın çatlaması sorunun olmaması, ağırlık azalması gibi) ile dikkati çekmektedir. Ayrıca "anti-A" ve "anti-B" antikorlarının elimine edilmesini hedefleyen birçok çalışma ve kullanıma sokulmuş ürünler mevcuttur ^(9,17-21). Bunlardan birisi çifte filtreli plazmaferez uygulamasıdır. Bu uygulamayla %90 seviyelerinde antikor temizlendiği gösterilmiştir. Ayrıca farklı şekillerde tasarlanmış diyaliz metodları da bulunmaktadır ^(17,18). Bir diğer ürün ise evrensel havuzlanmış plazmadır ki burada ürün, farklı kan gruplarından elde edilerek hazırlanmış olan plazmaların havuzlanmasının ardından çözücü/deterjana maruz bırakılarak elde edilir. Bu şekilde normalde plazmalarda bulunan anti-A ve anti-B antikorları ortadan kaldırılmış olur. Böylece bu ürünlerin kullanımında yan etki görülme riskleri azaltılmış olur ^(20,21).

c. Evrensel Trombosit Konsantreleri

Yıl bazında %7-10'luk trombosit ihtiyacı artışı göz önüne alındığında hâlen günümüzde yalnızca bağışçı kaynaklı trombosit konsantreleri ile bu gereksinimin karşılanmasında yaşanacak sorunlar, enfeksiyon bulaşı, kısa raf ömrü, istikrarsız ikmal zinciri ve HLA antikor gelişimi risklerindeki artış trombositlerin in-vitro üretimini zorunlu kılmaktadır. Farklı çalışmalarda pluripotent kök hücreler üzerinden megakaryositlerin kültüre edilip trombosit üretimi ile saflık düzeyi yüksek ve fonksiyonel trombosit konsantrelerinin üretimine imkan sağlanmıştır. Hatta bu çalışmalarda HLA-susturulmuş (evrensel HLA) trombositler elde edilerek HLA antikor aracılı sitotoksistenden korunulabildiği ve trombosit refrakterliği gibi klinik durumlarda da kullanılabileceği gösterilmiştir ⁽²²⁻²⁵⁾.

d. Oksijen Taşıyıcıları

Son 30 yıldır oksijen taşıyan parçacıklar üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Perflorokarbon içeren parçacıkların özellikle savaş durumlarında birinci basamak hastanelerde kullanımı ile ilgili ümit vaat eden çalışmalar mevcuttur ⁽⁵⁾. Üretilen hemogloblin içerikli oksijen taşıyıcılarının ciddi yan etkileri nedeni ile çoğu henüz kullanım imkânı bulamamış olsa da bu parçacıkların değişik çaplarda üretimi ile yan etkilerinin çok daha az, dokulara oksijen taşıma kapasitesinin dokunun gereksinimi olacak düzeyde olduğunu

belirten çalışmalar da mevcuttur ^(26,27). Hemoglobin içeren oksijen taşıyıcılarda en sık karşılaşılan yan etki vazokonstriksiyona bağlı gelişen hipertansiyondur. Bu durumu engellemek için hedeflenen 100 nm'den büyük 1 µm'den küçük ve oksijen afinitesi yüksek moleküller elde etmektir. Bunun nedeni ise kan damarlarının düz kas dokusuna salınan bir vazodilatör olan nitrik oksidin küçük çaplı oksijen taşıyıcılar tarafından bağlanması ile oluşacak vazokonstriksiyonun engellenmesidir. Ayrıca 1 µm'den büyük çaplı moleküller ise mikrodolaşımda tıkanıklığa yol açarak da yan etki gösterebilmektedir ⁽²⁶⁾.

Her ne kadar geleceğin kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbında evrensel kan ürünlerinin kullanımı ana hedeflerden biri olarak yer alsada, bu ürünlerin tam anlamıyla kullanıma girmesi, yaygınlaşması en az on yıllık bir sürece yayılacak belki de maliyet nedeni ile uzun süre tam olarak yaygınlaşmayacaktır. Bu nedenle günümüz kan bankacılığının araştırma-geliştirme faaliyetlerine ara vermeden, mevcut ürün kaynaklarımızı geliştirme, iyi üretim-laboratuvar uygulamaları ile kaliteli ürün-hizmet sunma, eğitim ve iyi klinik uygulamalar ile mevcut ürünlerin optimal kullanıma yönelmesi akılcı bir uygulama olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Ülman Y.** Tıbbi etik açısından kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu Kitabı (II)'nda. İstanbul: F Özcan Matbaacılık, 2000: 157-72.
2. **Garrison F.** An Introduction to the History of Medicine. 4th ed. London: Saunders, WB Co, 1966: 24.
3. **Sharma OP.** Bacterial glycosidases for making universal blood group O - the Holy Grail of blood transfusion. *Indian J Microbiol* 2007;47(2):180. <https://doi.org/10.1007/s12088-007-0035-5>
4. **Sun Z, Ilie A, Reetz MT.** Towards the production of universal blood by structure-Guided Directed Evolution of Glycoside Hydrolases. *Angewandte Chemie International Edition* 2015;54(32):9158-60. <https://doi.org/10.1002/anie.201504318>
5. Anonymous. Methodological Guidelines for Socio-Cultural Studies on Issues Related to Blood Donation. Program on Essential Drugs and Technology (HSE), Division of Health System and Services Development (HSP), Pan American Health Organization, World Health Organization. 2000: 11.
6. **Olsson ML, Clausen H.** Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. *Br J Haematol* 2008;140(1):3-12.
7. **Garratty G.** Progress in modulating the RBC membrane to produce transfusable universal/stealth donor RBCs. *Transfusion Medicine Reviews* 2004; 18(4):245-56. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2004.06.005>
8. **Scott MD, Bradley AJ, Murad KL.** Camouflaged blood cells: Low-technology bioengineering for transfusion medicine? *Transfusion Medicine Reviews* 2000;114:53-63. [https://doi.org/10.1016/S0887-7963\(00\)80115-7](https://doi.org/10.1016/S0887-7963(00)80115-7)
9. Life-preserving Technologies. Report to congress. Joint Explanatory Statement. Department of Defence. 2009.
10. **Kwan DH, Constantinescu I, Chapanian R, Higgins MA, Kötzler MP, Samain E, et al.** Toward efficient enzymes for the Generation of Universal Blood through Structure-Guided Directed Evolution. *J Am Chem Soc* 2015;137(17):5695-705. <https://doi.org/10.1021/ja5116088>
11. **Zhu A, Leng L, Monahan C, Zhang Z, Hurst R, Lenny L, et al.** Characterization of recombinant α -galactosidase for use in sero conversion from blood Group B to O of Human Erythrocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1996;327(2):324-9. <https://doi.org/10.1006/abbi.1996.0129>
12. **Olsson ML, Hill CA, de la Vega H, Liuc QP, Stroud MR, Valdinocci J, et al.** Universal red blood cells-enzymatic conversion of blood group A and B antigens. *Transfusion Clinique et Biologique* 2004;11:33-9. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2003.12.002>
13. **Yamamoto F1, Cid E, Yamamoto M, Blancher A.** ABO research in the modern era of genomics. *Transfus Med Rev* 2012;26(2):103-18. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2011.08.002>
14. **Trakarnsanga K, Wilson MC, Griffiths RE, Kurita R, Nakamura Y, Anstee DJ, et al.** The First Human Immortalised Cell Line Generated from Adult Erythroid Cells. 25th Regional Congress of ISBT. 27 June-1 July 2015, Londra P:327 VoxSanguinis. 2015; 109 (Suppl 1):1-379.
15. **Seifinejad A, Tai A, Totonchi M, Vazirinasab H, Hassani SN, Aghdami N, et al.** Generation of human induced pluripotent stem cells from a Bombay individual: Moving towards "universal-donor" red blood cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010;391:329-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.058>
16. **Griffiths RE, Trakarnsanga K, Kurita R, Nakamura Y, Frayne J, Anstee DJ.** Eucleation in cultured erythroid cells from human peripheral blood and immortalised human erythroid progenitor cell lines. 25th Regional Congress of ISBT. 27 June-1 July 2015, Londra 3A-S04-04. VoxSanguinis. 2015; 109 (Suppl.1):1-379.
17. **Kobayashi T, Yokoyama I, Morozumi K, Nagasaka T, Hayashi S, Uchida K, et al.** Comparative study of efficacy of removal of anti-ABO and anti-gal antibodies by double filtration plasmapheresis. *Xenotransplantation* 2000;7(2):101-8. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3089.2000.00063.x>
18. **Hout MS, Lejeune KE, Schaack TM, Bristow DK, Federspiel W.** Specific removal of Anti-A and Anti-B antibodies by using modified dialysis filters. *ASAIO Journal* 2000; 702. <https://doi.org/10.1097/00002480-200011000-00010>
19. **Lindberg L, Theinert K, Liu J, Holgersson J.** Adsorption of chain type-specific ABO antibodies on Sepharose-linked A and B tetrasaccharides. *Transfusion*

- 2012;52:2356-97.
<https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03706.x>
20. **Heger A, Brandstätter H, Prager B, Brainovic J, Cortes R, Römisch J.** Universal pooled plasma (Uniplas®) does not induce complement-mediated hemolysis of human red blood cells in vitro. *Transfus Apher Sci* 2015;52(1):128-35.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.04.039>
 21. **Wang S, Zhou W, Zhuang Y, Zhang D, Li H, Wang D.** Study on preparation of universal plasma in Chinese Han population. *Transfus Apher Sci* 2012;47(2):167-70.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2012.06.029>
 22. **Ghevaert C, Moreau T, Colzani M, Howard D, Bouet G, Evans A.** Making platelets from stem cells. 25th regional congress of ISBT. 27 June-1 July 2015, Londra 3A-S04-01. *VoxSanguinis*. 2015; 109 (Suppl.1):1-379.
 23. **Feng Q, Shabrani N, Thon JN, Huo H, Thiel A, Machlus KR, et al.** Scalable generation of universal platelets from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014;3:817-31.
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.09.010>
 24. **Gras C, Schulze K, Goudeva L, Guzman CA, Blaszcyk R, Figueiredo C.** HLA-universal platelet transfusions prevent platelet refractoriness in a mouse model. *Hum Gene Ther* 2013;24(12):1018-28.
<https://doi.org/10.1089/hum.2013.074>
 25. **Figueiredo C, Blaszcyk R.** Genetically engineered blood pharming: generation of HLA-universal platelets derived from CD34+ progenitor cells. *J Stem Cells* 2014;9(3):149-61.
 26. **Bäumler H, Xiong Y, Liu ZZ, Patzak A, Georgieva R.** Novel hemoglobin particles-promising new-generation hemoglobin-based oxygen carriers. *Artif Organs* 2014;38(8):708-14.
<https://doi.org/10.1111/aor.12331>
 27. **Begic S, Cameron P, Deangelo C, Kemmer V, Taylor J.** Blood substitutes and Universal Blood. <http://www.isu.edu/mls/shields09wikis/bloodsubstitutes.html> Erişim Tarihi:15Ekim 2015.