

Izdaja po Kellu skladnih krvnih komponent z namenom preprečiti anti-K senzibilizacijo pri ženskah v rodni dobi

Selecting K compatible blood components for transfusion can prevent anti-K immunization in women of childbearing age

Andreja Hrašovec-Lampret, Irena Bricl

Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino

Korespondenca/ Correspondence:

Andreja Hrašovec-Lampret, e: andreja.lampret@ztm.si

Ključne besede:

anti-K protitelesa; transfuzija K skladne krvi; hemolitična bolezen ploda in novorojenčka

Key words:

K alloantibodies; transfusion of K compatible blood; hemolytic disease of fetus and newborn

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016; 85: 237–43

Prispelo: 17. jul. 2015,
Sprejeto: 13. maj 2016

Izvleček

Izhodišča: Anti-K senzibilizacija je poleg anti-D in anti-c senzibilizacije ena nevarnejših senzibilizacij, saj lahko v nosečnosti s K-pozitivnim partnerjem pride do razvoja hudih oblik hemolitične bolezni ploda in novorojenčka (HBPN), ki še vedno ostaja eden pomembnejših vzrokov za perinatalno obolevnost in tudi umrljivost. Nosečnice z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K v serumu tako potrebujejo pogosta transfuzijska testiranja in ginekološke preglede med nosečnostjo ne glede na K-fenotip partnerja. Ker je vzrok anti-K senzibilizacije v večini primerov prejeta K-neskladna transfuzija krvi v preteklosti, lahko z izdajo K-skladnih krvnih komponent preprečimo anti-K senzibilizacijo pri ženskah v rodni dobi in jim prihranimo številna nepotrebna transfuzijska testiranja in ultrazvočne preglede v nosečnosti.

Metode: Retrospektivno smo pregledali podatke za vsako nosečnico z novoodkritimi eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K, ki so bile vodene na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino (ZTM) v Ljubljani od leta 2004 do konca leta 2014. Zbrali smo podatke o K-fenotipu partnerja in podatke o transfuzijski zgodovini nosečnice. Podatke smo statistično obdelali in rezultate podali v tabelah in grafih.

Rezultati: Pri obdelavi podatkov smo upoštevali le nosečnice z znanim K-fenotipom partnerja, kar pomeni, da smo iz analize izključili 14 % nosečnic. Podatke o transfuzijski zgodovini smo zbrali pri 39 % nosečnic. Vse so prejele transfuzijo krvi v preteklosti, od tega jih je 79 % zagotovo prejelo transfuzijo K-pozitivnih eritrocitov, ostalih 21 % nosečnic je prejelo transfuzijo krvi, za katero pa nimamo podatka o K-fenotipu eritrocitov, ki so jih prejele.

Zaključki: Z izdajo K-skladnih transfuzij eritrocitov bi se 79 % nosečnic z anti-K senzibilizacijo, izognilo številnim nepotrebim transfuzijskim testiranjem in ultrazvočnim pregledom v nosečnosti.

Abstract

Background: Beside RhD and c erythrocyte alloantibodies, Kell alloantibodies are among the most clinically important antibodies that can cause a severe hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) in pregnancy, which still remains one of the major causes of perinatal morbidity and mortality. Therefore, pregnant women with erythrocyte alloantibodies anti-K need many prenatal testings and gynecological examinations, regardless of the partner's K phenotype. Because the major cause for anti-K immunisation is transfusion of incompatible blood in the past, by selecting K compatible blood for transfusion in women of childbearing age, we can prevent K immunization and many unnecessary prenatal testings and gynecological examinations in pregnant women.

Method: We analysed retrospectively the data of pregnant woman with alloantibodies anti-K, which were followed in the Blood Transfusion Centre of Slovenia from 2004–2014. We collected the data of partner's K phenotype and the woman's transfusion history. The data were statistically analyzed with basic statistical methods and the results presented in tables and graphs.

Results: The analysis included only pregnant women with known K phenotype of the partner, which means that 14 % of pregnant women were excluded from the analysis. Information about the transfusion history was collected in 39 % of pregnant women. All of them received blood in the past, 79 % of them definitely received transfusion of K-positive red blood cells. The remaining 21 % of pregnant women received blood transfusion for which we do not have information about K phenotype.

Conclusions: By selecting K compatible transfusions of red blood cells, 79 % of pregnant women with anti-K immunization would avoid many unnecessary prenatal testings and gynecological examinations during pregnancy.

Uvod

Ženska v rodni dobi se lahko imunizira na eritrocitne antigene zaradi izpostavljenosti neskladnim eritrocitnim antigenom ob prejeti transfuziji krvi ali zaradi izpostavljenosti neskladnim plodovim eritrocitnim antigenom v nosečnosti. Posledica imunizacije je razvoj eritrocitnih aloprotiteles, ki lahko v nosečnosti povzročijo razvoj hemolitične bolezni ploda in novorojenčka (HBPN).

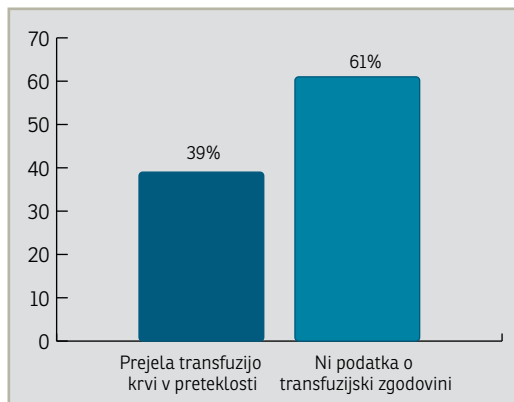
Eritrocitna aloprotitelesa razreda IgG, ki nastanejo v plazmi nosečnice kot posledica senzibilizacije, so sposobna prehajati preko posteljice v plodov krvni obtok, kjer se vežejo na plodove eritrocitne antigene, ki jih je podedoval od očeta, in povzročijo razpad – hemolizo plodovih eritrocitov ter zaradi tega anemijo.¹

HBPN je še vedno eden pomembnih vzrokov za perinatalno obolevnost in umrljivost, zato v serumu vseh nosečnic aktivno oz. preventivno iščemo morebiti prisotna eritrocitna aloprotitelesa, ki jih dokazujemo z indirektnim Coombsovim testom (ICT). ICT naredimo vsaki nosečnici do 12. tedna nosečnosti.² Iščemo predvsem klinično pomembna eritrocitna aloprotitelesa, ki lahko povzročijo razvoj hude oblike HBPN. Mednje spadajo poleg protiteles krvnoskupinskega sistema ABO in Rh (aloprotitelesa anti-D, aloprotitelesa anti-c) tudi aloprotitelesa vrste anti-K.

Eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K nastanejo kot posledica senzibilizacije, v prejšnjem stoletju pa so opisovali tudi primere naravno prisotnih anti-K protiteles kot posledica okužbe z bakterijami *Mycobacterium tuberculosis*,³ *E.Coli*,⁴ *Enterococcus faecalis*,⁵ *Morganella morganii*⁶ idr.

Krvnoskupinski sistem Kell je bil odkrit leta 1946, nekaj tednov po odkritju antiglobulinskega testa. Antiglobulinski test so sicer prvič opisali že leta 1945, ko so opisali postopek, s katerim so zaznali vezavo protitelesa na antigen, čeprav ni prišlo do neposredne aglutinacije. Da bi bila vezava protiteles na antigen vidna, so uporabili sekundarno protitelo, ki se je vezalo na primarna protitelesa in pripeljalo do vidne reakcije – aglutinacije. Kot sekundarno protitelo so uporabili protitelesa proti človeškim globulinom, zato test poznamo tudi kot antihumani globulinski test (AGT) oz. Coombsov test, ki so ga leta 1946 Coombs, Mourant in Race uvedli v vsakdanjo prakso.⁷ Istega leta so pri gospe Kelleher, ki je rodila otroka s simptomi HBPN, prav s Coombsovim testom dokazali prvo protitelo razreda IgG. Odkrit je bil nov krvnoskupinski sistem Kell, ki je dobil ime po gospe Kelleher, novo odkriti antigen pa so poimenovali K (najpogosteje upo-

Slika 1: Podatki o transfuzijski zgodovini nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K.



rabljan sinonim: Kell). Krvnoskupinski sistem Kell danes obsega 34 antigenov. Pomembnejši antigeni, ki spadajo v Kell sistem, so antigen K-Kell, k-Cellano, Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b idr. Najpomembnejša med njimi sta antigen K-Kell (KEL₁) in antigen k-Cellano (KEL₂). Antigen K je močno imunogen antigen in sproži tvorbo aloprotiteles vrste anti-K pri 10 % ljudi, ki pridejo v stik s K-pozitivnimi eritrociti. Eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K tako uvrščamo v skupino klinično pomembnih eritrocitnih protiteles, saj lahko povzročijo hude oblike HBPN, v primeru transfuzije neskladnih, K-pozitivnih eritrocitov pa hude oblike akutnih ali odloženih hemolitičnih transfuzijskih reakcij (HTR).

Eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K se od ostalih klinično pomembnih eritrocitnih protiteles razlikujejo v patogenezi nastanka HBPN. HBPN, ki se razvije zaradi eritrocitnih aloprotiteles vrste anti-K, ni samo posledica hemolitičnega delovanja protiteles, ampak tudi zaviranja eritropoeze pri plodu.^{8,9,10,11} K-antigen se namreč že zgodaj izrazi na eritroidnih progenitornih celicah, kjer je že prisoten okoli 10. tedna gestacije. Poleg zaviranja eritropoeze eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K zavirajo tudi granulocitno in megakariocitno linijo, zato ima lahko plod poleg anemije prisotno tudi nevtropenijo in trombocitopenijo, ki lahko vodita v okužbo in/ali krvavitve.

^{12,13,14} Najhujša posledica je huda oblika HBPN, ki lahko vodi v perinatalno ali neonatalno smrt. Spremljanje nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K je zahtevno, dolgotrajno in obremenjujoče ter zahteva sodelovanje več zdravnikov specialistov: transfuziologa, ginekologa-porodničarja in pediatra-neonatologa. Številne transfuziološke preiskave in ginekološki pregledi pomenijo tudi dodatno psihično obremenitev in stres za nosečnico, kar lahko včasih tudi negativno vpliva na potek nosečnosti.¹⁵ Med nosečnostjo je potrebno redno spremljanje dinamike vrednosti titrov aloprotiteles vrste anti-K, ki žal navadno ne kolerira s hemolitično boleznijo pri plodu. Potrebna je tudi ocena agresivnosti aloprotiteles, določitev K-fenotipa partnerja (homozigot, heterozigot) in določitev K-antigena pri plodu posredno z genotipizacijo proste plodove DNA, izolirane iz periferne krvi nosečnice.

Na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino (ZTM) smo želeli retrospektivno pregledati podatke o nosečnicah z novoodkritimi eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K v Sloveniji. Naš cilj je bil poiskati vzroke za anti-K senzibilizacije pri nosečnicah in dokazati, da je napogostejši vzrok anti-K senzibilizacije prejeta neskladna, K-pozitivna transfuzija krvi v preteklosti. Izdaja K-skladnih krvnih komponent ženskam v rodni dobi bi tako vplivala na zmanjšanje števila anti-K senzibilizacij med nosečnicami, kar bi hkrati pomenilo tudi manj nepotrebnih transfuzijskih testiranj in ultrazvočnih pregledov v nosečnosti.

Metode

Retrospektivno smo pregledali podatke in vso razpoložljivo dokumentacijo nosečnic z novoodkritimi eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K od leta 2004

do konca leta 2014, ki so bile vodene na ZTM v Ljubljani. Za vsako nosečnico z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K smo skušali pridobiti podatke o K-fenotipu partnerja in prejetih transfuzijah v preteklosti. Za pridobivanje potrebnih podatkov smo uporabljali informacijski sistem (IS) DATEC, ki ga na ZTM uporabljamo od leta 1990 dalje. Podatke smo statistično obdelali, rezultate pa podali v ustreznih tabelah in grafih.

Rezultati

V obdobju od leta 2004 do konca leta 2014 smo na ZTM vodili 83 nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K, od tega so pri 71. nosečnicah bila eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K odkrita prvič. Eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K smo našli pri 83 od 131000 nosečnic, kar približno ustreza prevalenci 1:1000.^{16,17}

V analizo smo vključili nosečnice z novoodkritimi aloprotitelesi vrste anti-K. K-fenotip partnerja je bil določen pri 61 od 71 partnerjev (Tabela 1). 10 partnerjev nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K ni bilo testiranih,

ker so bila eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K odkrita po umetni prekinitvi nosečnosti, po porodu ali pa nosečnica ni bila prepričana o očetovstvu (v teh primerih ne določamo K-fenotipa partnerja).

Iz nadaljnje analize podatkov smo izključili 10 nosečnic, katerih K-fenotip partnerja ni bil znan.

Pri nosečnicah z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K, ki smo jih vključili v nadaljnjo analizo, smo poiskovali pridobiti transfuzijsko anamnezo. Do podatkov o prejetih transfuzijah v preteklosti smo prišli izključno s pomočjo IS DATEC (Slika 1, Tabela 2).

Glede na dostopne podatke o transfuzijski zgodovini smo pri 19 (79 %) nosečnicah z znano transfuzijsko anamnezo potrdili, da so v preteklosti prejele neskladne, K-pozitivne eritrocite (Slika 2).

Pri dveh nosečnicah z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K in K-pozitivnim partnerjem se je razvila huda oblika HBPN, ki je zahtevala zdravljenje z intrauterinimi transfuzijami (IUT). Pri eni od nosečnic smo potrdili, da je bil vzrok senzibilizacije prejeta neskladna, K-pozitivna transfuzija eritrocitov v pre-

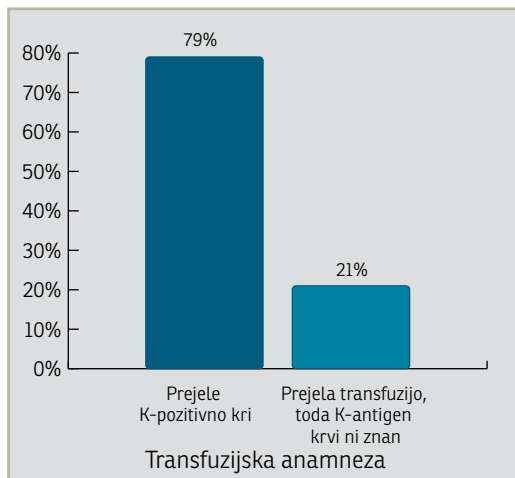
Tabela 1: K-fenotip partnerjev nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K.

	K-antigen pri partnerju		
	K-pozitiven	K-negativen	K antigen ni testiran
Število partnerjev	13 (18 %)	48 (68 %)	10 (14 %)

Tabela 2: Dostopni podatki o transfuzijski anamnezi nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K in z znanim K-fenotipom partnerja.

Nosečnica	Transfuzijska anamneza		Skupaj
	Da	Ni podatka	
Partner K-pozitiven	1 (prejela K-pozitivno kri)	12	13
Partner K-negativen	23 (18/23 prejelo K-pozitivno kri)	25	48
SKUPAJ	24 (39 %)	37 (61 %)	61

Slika 2: Transfuzijska zgodovina nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K in znano transfuzijsko anamnezo.



teklosti. Za drugo nosečnico podatkov o transfuzijski zgodovini žal nismo imeli.

Razpravljanje

Dostopnost podatkov o transfuzijski zgodovini pri nosečnicah predstavlja veliko težavo pri statistični obdelavi podatkov. V naši študiji smo pridobili podatke o transfuzijski zgodovini le pri 24/61 (39 %) nosečnic. Podatke smo pridobivali izključno iz IS DATEC, v katerem ni na voljo podatkov o izdanih krvnih komponentah pred letom 1990. Če bi želeli pridobiti popolne podatke o transfuzijski zgodovini pri vseh nosečnicah z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K, bi predvidoma potrebovali podatke o izdanih krvnih komponentah vsaj od leta 1966 dalje. Podatke o transfuzijski zgodovini smo lahko spregledali tudi zaradi spremembe priimka nosečnice ob poroki.

Vse pogosteje se srečujemo tudi z nosečnicami, ki prihajajo iz tujih držav, pri katerih težko pridobimo ustrezne podatke o transfuzijski zgodovini. S podobnimi težavami sta se soočala tudi Lee in De Silva, ko so bili v njuni študiji, ki sta jo predstavila, odstotki pridobljenih podatkov o transfuzijski zgodovini precej podobni našim. Podatke o prejetih transfuzijah v preteklosti so

pridobili pri 76/203 (37,4 %) nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K.¹⁸

Zaradi pomanjkljivih podatkov o transfuzijski zgodovini pri slovenskih nosečnicah z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K ne moremo podati zanesljivega odstotka anti-K senzibilizacij med nosečnicami, ki so posledica prejete neskladne, K-pozitivne transfuzije v preteklosti.

Najverjetnejši in najpogostejši vzrok anti-K senzibilizacije pri nosečnicah še vedno ostaja prejeta neskladna, K-pozitivna transfuzija krvi v preteklosti. Številni avtorji opisujejo, da je pri 80 %, ¹⁹ 88 % ²⁰ nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K vzrok senzibilizacije prejeta transfuzija krvi v preteklosti. Na podlagi naših podatkov o transfuzijski zgodovini smo pri 19/24 (79 %) nosečnic z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K potrdili, da je vzrok senzibilizacije prejeta transfuzija neskladne, K-pozitivne krvi v preteklosti.

Eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K, ki jih odkrijemo v krvi nosečnice, lahko privedejo do razvoja hude oblike HBPN, ki se glede na stopnjo hemolize kaže kot anemija pri plodu, edemi, ascites, perikardialni izliv, plevralni izliv, v primeru težje oblike HBPN pa nastopi hidrops ploda, ki lahko povzroči tudi perinatalno smrt. Perinatalno preživetje pri hudi obliki HBPN, ki je posledica K-imunizacije, je manjše kot pri RhD-imunizaciji. Nizozemska študija opisuje le 58-odstotno perinatalno preživetje pri hudi K-imunizaciji, pri RhD-imunizaciji pa kar 90-odstotno perinatalno preživetje. ²¹ V povprečju plod matere z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K v 75 % ne potrebuje zdravljenja. Že v starejših študijah so opisovali, da zdravljenja ni potrebovalo tudi do 78 % plodov ali da od desetih K-pozitivnih novorojenčkov mater s protitelesi anti-K, v titru manj

kot 32, nobeden ni bil prizadet zaradi hemolize.^{22,23} Na podlagi podatkov naše študije se je pri dveh plodovih (3 %) razvila huda oblika HBPN, ki je zahtevala zdravljenje z IUT.

Z namenom preprečiti anti-K senzibilizacije pri ženskah v rodni dobi so v številnih evropskih državah (Velika Britanija leta 2006, Nizozemska idr.) pričeli z izdajo K-negativnih eritrocitov vsem ženskam v rodni dobi. Tudi v Sloveniji je bil namen uvedbe izdaje K-skladnih eritrocitov vsem prejemnikom transfuzij preprečiti anti-K senzibilizacije pri ženskah v rodni dobi. Glavno vodilo za uvedbo izdaje K-skladnih eritrocitov je bil primer hude oblike HBPN zaradi eritrocitnih aloprotiteles vrste anti-K, ko je bilo potrebno tudi zdravljenje z IUT. Vzrok anti-K senzibilizacije pri nosečnici je bila prejeta transfuzija neskladnih, K-pozitivnih eritrocitov v preteklosti. Tako smo leta 2008 na ZTM in vseh ostalih transfuzijskih centrih v Sloveniji pričeli z izdajo ABO, RhD in K skladnih eritrocitov vsem prejemnikom transfuzij.²⁴

E Lee in M De Silva opisujeta, da z izdajo K-negativnih eritrocitov ženskam v rodni dobi preprečimo anti-K senzibilizacijo in kar 82,1 % nosečnicam z anti-K protitelesi in K-negativnim partnerjem prihranimo nepotrebna transfuziološka testiranja in ginekološke preglede.¹⁸ Na podlagi podatkov pridobljenih v naši študiji, bi se z izdajo K skladnih eritrocitov nepotrebno transfuziološkemu testiranju in ginekološkemu pregledom izognilo najmanj 78 % (18/23) nosečnic s K-negativnim partnerjem. Nosečnice z eritrocitnimi aloprotitelesi vrste anti-K in K-negativnim partnerjem zaenkrat še vedno redno vodila transfuziolog in ginekolog, ker se na podatke o očetovstvu ne moremo vedno zanesti.

Številni strokovnjaki se z izdajo K-negativnih/K skladnih eritrocitov žen-

skam v rodni dobi še danes ne strinjajo. Razloge, zakaj je preprečevanje senzibilizacije anti-K pri ženskah v rodni dobi nepotrebno navajata Peter D. Issitt in David J. Anstee v knjigi *Applied Blood Group Serology*.²⁵ Transfuzija K-pozitivnih eritrocitov namreč povzroči senzibilizacijo le v 10 % primerov. Incidenca K-pozitivnih partnerjev je nizka, tj. 9 %, od tega je večina heterozigotov Kk. Torej je verjetnost, da bo plod K-pozitiven 50 % oz. med K-negativnimi nosečnicami s K-pozitivnim partnerjem jih bo 4 ali 5 od 100 nosilo K-pozitivnega otroka. Če je plod K-pozitiven, lahko razvije HBPN zaradi protiteles anti-K, vendar v 75 % primerov ne potrebuje zdravljenja. Testiranje vseh darovalcev in prejemnikov transfuzije eritrocitov je tudi velik strošek za transfuzijsko ustanovo. V urgentnih situacijah pa lahko testiranje antigena K pri bolniku celo zakasni izdajo krvnih komponent. V Sloveniji se zakasneni izdaji krvnih komponent zaradi testiranja K antigena v urgentnih situacijah izognemo z izdajo K-negativnih eritrocitov (sicer skladnih v ABO in RhD), vsem bolnikom, ki še nimajo določenega K-antigena. Vse našteje razloge dejansko potrjujejo že objavljene študije, vendar je primarni namen izdaje K-skladnih eritrocitov preprečiti razvoj hudih oblik HBPN zaradi eritrocitnih aloprotiteles vrste anti-K, ki so v velikem odstotku posledica „iatrogeno“ povzročene senzibilizacije zaradi prejete neskladne, K-pozitivne transfuzije krvi, ki jo lahko preprečimo.

Zaključki

Eritrocitna aloprotitelesa vrste anti-K so ena klinično pomembnejših eritrocitnih aloprotiteles, ki lahko povzročijo hude oblike HBPN. V veliki večini primerov nastanejo kot posledica prejete neskladne, K-pozitivne transfuzije v preteklosti. V Sloveniji je vzrok anti-K

senzibilizacije pri nosečnicah v 79 % primerov prejeta neskladna, K-pozitivna transfuzija krvi v preteklosti.

Z izdajo K-skladnih krvnih komponent zagotavljamo predvsem bolj varno transfuzijo v smislu preprečevanja anti-K senzibilizacije pri ženskah v rodni dobi

in tako prihranimo nosečnicam tudi številna nepotrebna transfuzijska testiranja in ultrazvočne preglede v nosečnosti ter preprečimo razvoj hudih oblik HBPN, kadar je partner nosečnice K-pozitiven in je plod lahko ogrožen za razvoj HBPN.

Literatura

- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic disease of the fetus and the newborn. In: Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 11th ed. Oxford: Blackwell Science, 2005; 496–545.
- Kamphuis MM, Lindenburg I, Van Kamp IL, Meerman RH, Kanhai H, Oepkes D. Implementation of routine screening for Kell antibodies: does it improve perinatal survival?. *Transfusion* 2008; 48: 953–7.
- Kanel GC, Davis I, Bowman JE. "Naturally-Occurring" Anti-K1: Possible Association with Mycobacterium Infection. *Transfusion* 1978; 18: 472–3.
- Marsh WL, Nichols ME, Qyen R, Thayer RS, Deere WL, Freed PJ, et al. Naturally Occurring Anti-Kell Stimulated by E. Coli Enterocolitis in a 20-Day-Old Child. *Transfusion* 1978; 18: 149–54.
- Doelman CJA, Westerman WF, Voorst tot Voorst E van, MIEDEMA K. An anti-K apparently induced by Enterococcus faecalis in a 30-year-old man. *Transfusion* 1992; 32: 790.
- Pereira A, Monteagudo J, Rovira M, Mazzara R, Reverter JC, Castillo R. Anti-K1 of the IgA class associated with Morganella morgani infection. *Transfusion* 1989; 29: 549–51.
- Coombs RR, Mourant AE, Race RR. In-vivo isosensitisation of red cells in babies with haemolytic disease. *Lancet* 1946 Feb 23; 1: 264–6.
- Daniels G, Hadley A, Green CA. Causes of fetal anemia in haemolytic disease due to anti-K. *Transfusion* 2003; 43: 115–6.
- Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 798–803.
- McKenna DS, Nagaraja Hn, O'shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 667–73.
- Tuson M, Hue-Roye K, Koval K, Imlay S, Desai R, Garg G, et al. Possible suppression of fetal erythropoiesis by Kell blood group antibody anti-Kpa. *Immunohematology* 2011; 27: 58–60.
- Wagner T, Berer A, Lanzer G, Geissler K. Kell is not restricted to the erythropoietic lineage but is also expressed on myeloid progenitor cells. *BJH* 2000; 110: 409–1.
- Wagner T, Resch B, reiterer F, Gassner C, Lanzer G. Pancytopenia due to suppressed hematopoiesis in case of fetal hemolytic disease of the newborn associated with anti-K supported by molecular K1 typing. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 13–5.
- Akker ESA, Klumper FJCM, Brand A, Kanhai HHH, Oepks d. Kell alloimmunization in pregnancy: associated with fetal thrombocytopenia?. *Vox Sanguin* 2008; 95: 66–69.
- Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, rerearch, and practice. *Curr opin Psychiatry* 2012; 25: 141–8.
- Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell senzitivacija in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 85–90.
- Tovey LAD. Haemolytic disease of the newborn: the changing scene. *Br J Obstet Gyneacol* 1986; 93: 960–966.
- Lee E, De Silva M. Unlike Anti-c, Anti-K in pregnancy is more likely to have been induced by previous transfusion; this can be prevented. *Transfusion* 2004; 44: 104A.
- Pepperell RJ, Barrie JU, Pliegner JR. Significance of red-cell irregular antibodies in the obstetric patient. *Med J Aust* 1977; ii: 453.
- Mayne KM, Bowell PJ, Pratt GA. The significance of anti-Kell sensitization in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1990; 12: 379–385.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988–1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 731–7.
- Walker RH. Relevance in selection of serologic tests for obstetric patient. In: *Haemolytic Disease of the Newborn*. Arlington, VA: Am Assoc Blood Banks, 1984: 173–200.
- Strohm P, O'Shaughnessy R, Moore J, et al. *Immunohematology* 1991; 7: 40.
- Pravilnik o transfuzijskih preiskavah in postopkih ob transfuziji, Ur l 9/2007.
- Issitt PD, Anstee DJ. *The Kell and Xk Blood Group Systems*. In: Issitt PD, Anstee DJ. *Applied blood group serology*. 4th ed. Montgomery Scientific Publications, 1998: 609–53.