

# Kell alloimmünizasyonuna bağlı hidrops fetalis: olgu sunumu

Serkan Bodur (\*), Levent Tütüncü (\*\*), Galip Erdem (\*\*\*)

## ÖZET

Kell alloimmünizasyonu, fetal ve yenidoğan hemolitik hastalığının anti-D alloimmünizasyonundan sonra en sık izlenen, fakat aynı zamanda nadir rastlanılan nedenlerinden birisidir. Kendine has özelliği ile fetal eritropoetik cevabın baskılanması üzerinden etki eden Kell alloimmünizasyonunun yönetimi RhD antikorları ile oluşan alloimmünizasyondan biraz farklıdır. Bu yazıda anti-Kell antikorları ile sensitizasyon sonucunda oluşan hidrops fetalis ve yoğun tedavi-takibe rağmen in-utero eksitus ile sonuçlanan bir olgu nedeni ile Kell izoimmünizasyonuna bağlı olarak oluşan fetal ve yenidoğan hemolitik hastalığı mevcut literatür bilgisi ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Alloimmünizasyon, hidrops fetalis, Kell, yenidoğanın hemolitik hastalığı

## SUMMARY

### Hydrops fetalis due to Kell alloimmunization: a case report

Kell alloimmunization is one of the rare but at the same time most frequent causes of hemolytic disease of fetus and newborn after anti-D alloimmunization. Management of Kell alloimmunization which uniquely demonstrates its effect via the suppression of fetal erythropoietic response is somewhat different from alloimmunization occurring due to RhD antibodies. In this case report fetal and neonatal hemolytic disease occurring due to Kell izoimmunization is discussed under the light of literature knowledge regarding a case of hydrops fetalis developing due to sensitization with anti-Kell antibodies and resulting in utero excitus despite intensive follow-up and treatment.

**Key words:** Alloimmunization, hydrops fetalis, Kell, hemolytic disease of the newborn

## Giriş

Kell alloimmünizasyonu, fetal ve yenidoğan hemolitik hastalığının (F/YHH) nadir rastlanılan nedenlerinden birisi olmasına rağmen, immün hidrops fetalisin anti-D alloimmünizasyonundan sonra karşılaşılan en sık nedenidir. Kendi içerisinde 24 ayrı antijeni ihtiva eden Kell antijen sistemine karşı oluşan antikorlar nedeni ile gelişen F/YHH, son dönemlerde Rh immünglobulinin girişimsel ve cerrahi işlemler sonrası rutin uygulamaya girmesi nedeni ile önemini artırmıştır. Yoğun tedavi ve takibe rağmen in utero eksitus ile sonuçlanan, anti-Kell antikorları ile sensitizasyon sonucunda oluşan hidrops fetalis olgusunu mevcut literatür bilgisi ışığında değerlendirdik.

## Olgu Sunumu

26 yaşında gravida 2, parite 1 olan hasta 26. gestasyonel haftada fetal asit tespiti ve hidrops fetalis ön tanısı ile polikliniğimize sevkli olarak başvurdu. İlk gebeliğinin sorunsuz olarak geçtiği, baş-pelvis uyumsuzluğu nedeniyle yapılan sezaryen ile 4500 gr ağırlığında erkek bir bebek dünyaya getirdiği ve hayatının hiçbir döneminde herhangi bir kan ürünü transfüzyonu hikâyesi ve diğ hastalıkları tedavisi olmadığı anamnezini vermekte idi. Yapılan obstetrik ultrasonografide anazarka tarzı ödem tespit edildi (Şekil 1). Laboratuvar analizlerinde anne ve babaya ait kan grupları A Rh (+) olarak tespit edildi. Rh ve ABO uyumsuzluğu tespit edilmedi. Fetal hidrops halini açıklamaya yönelik yapılan TORCH, Parvovirüs seroloji testleri ile fetal ekokardiyografi ve Doppler sonografik değerlendirmelerde (Şekil 2) etiyolojik bir neden tespit edilemedi. Alt grup kan uyumsuzluğu olasılığı düşünülerek Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, P, MNS, Luth ve Xg kan gruplarına karşı anne kanında antikor varlığı araştırıldı. 1/256 titrasyon ile gösterilen anti-Kell antikor varlığının tespit edilmesini müteakiben 27. gebelik haftasında kordosentez ve fetal kan transfüzyonu planlandı. Kordosentez esnasında hemoglobin

\* Mareşal Çakmak Asker Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi  
\*\* GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi  
\*\*\*Mareşal Çakmak Asker Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi

**Aynı basım isteği:** Dr. Serkan Bodur, Mareşal Çakmak Asker Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Yenişehir-25100, Erzurum  
**E-mail:** serkan\_bodur@yahoo.com

**Makalenin geliş tarihi:** 19.02.2010 • **Kabul tarihi:** 20.01.2011



**Şekil 1.** Obstetrik ultrasonografide tespit edilen fetal anazarka tarzı ödem

ve hematokrit değerleri sırası ile 2.7 gr ve %7.8 ile ağır fetal anemi ile uyumlu olarak tespit edildi. O Rh (-) ışınlanmış ve lökosit filtresinden geçirilmiş eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Hasta haftalık obstetrik ve Doppler ultrasonografi ile takip edildi. Fetal karyotipin 46;XY olarak raporlanmasını müteakiben 30. gebelik haftasında 5.8 gr ve %17.3 fetal hemoglobin ve hematokrit değerleri ile ikinci kez intrauterin transfüzyon yapıldı. Transfüzyon sonrası %42.7 fetal hematokrit değeri ile bir hafta sonra kontrole gelmek üzere tabucu edilen hastanın 31. gebelik haftasındaki değerlendirilmesinde "intrauterin eksitus" tespit edildi. Önceki sezaryen endikasyonu ile yapılan sezaryen ile 3300 gr ağırlığında ödematöz görünümlü, batını distandü ve skrotal ödemi bulunan, in utero eksitus olmuş erkek bir bebek doğurtuldu.

### Tartışma

Kell alloimmünizasyonu nadir bir hastalık olmasına rağmen, insidansı anti-D alloimmünizasyonundan sonra en sık rastlanılan immün hidrops fetalis nedenidir. Rh immünglobulinin antepartum ve postpartum dönemlerde rutin uygulanmaya başlanması sonucunda eritrosit alloimmünizasyonu diğer antikorlar lehine kaymıştır (1). Toplumda doğurgan yaşta hasta grubunda anti Kell antikor sıklığı, anti-D antikorlarının sıklığının %60'ı kadar olmasına rağmen, anti Kell antikorlarına bağlı hemolitik hastalık gelişim sıklığı anti-D'ye bağlı gelişen hemolitik hastalık sıklığının ancak %3'ü kadardır (2). ABD popülasyonu ile Avusturalya (3) ve İsveç (4) popülasyonları karşılaştırıldığında, anti Kell antikorunun insidansında önemli farklılıklar olduğu (Kell insidansı sırayla 3.2, 0.5 ve 0.4/1000) görülmüştür. Bu farklılığın gen sıklığındaki bölgesel varyasyonlar ve ulusal transfüzyon uygulamalarındaki bazı özel farklılıklar ile açıklanabileceği bildirilmiştir (3,4). Hastanemizde doğum yapan hastalar göz önüne alındığında son altı



**Şekil 2.** Fetal Doppler ultrasonografi ile tespit edilen duktus venosus akımı

yılda yaklaşık 6000 hasta arasında izlediğimiz tek Kell alloimmünizasyon vakası olduğunu belirtebiliriz.

Kell eritrosit antijen sistemi 24 farklı birimden oluşur. Sistemdeki her bir antijen isim, harf veya numaralar ile adlandırılmaktadır. En az sekiz antijenin F/YHH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunların içerisinde en sık olanları "Kell" (K, K1) ve "Cellano"dur (k, K2) (5). F/YHH'a neden olduğu gösterilen diğer antijenler ise; "Penny" (Kpa, K3), "Rautenberg" (Kpb, K4), "Peltz" (Ku, K5), "Sutter" (Jsa, K6), "Matthews" (Jsb, K7) ve "Karhula"dır (Ula, K10).

İn vitro ve in vivo kanıtlar Kell sensitizasyonu vakalarındaki fetal aneminin, hemoliz sürecine ve eritropoetik baskılanmaya sekonder oluştuğunu göstermektedir. Ancak bu mekanizmaların sürece kesin katılım oranları henüz netlik kazanmamıştır. Kell antijeninin eritrosit fizyolojisindeki rolü bilinmemektedir, ancak endopeptidlere olan yapısal benzerliği nedeniyle protein regülasyonu ve eritrositer seri hücre büyümesi süreçlerine dahil olduğu sanılmaktadır (6).

Kell ile sensitize 22 kadına ait serum örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada kültür ortamında monoklonal anti-K1 antikorlarının doza bağımlı olarak Kell-pozitif hücre dizilerinde gelişimi baskıladığı, fakat Kell-negatif hücre dizilerinde baskılanma oluşturmadığını göstermiştir. Monoklonal anti-RhD antikorları ile her iki hücre dizisinde de baskılanma oluşmadığı tespit edilmiştir (7).

Berkowitz ve ark. serum titrasyonu 1/2048 olan bir Kell alloimmünizasyonu vakası yayınlamışlardır (8). Bu vakanın değerlendirmesinde ultrasonografi ile fetal hidrops tespitinin, fetal etkilenimi göstermede amniotik sıvı bilirubin seviyesinden daha iyi bir gösterge olduğu öne sürülmüştür. Bu bulgular da yine eritrositer seri baskılanımının hastalık sürecindeki etkinliğini göstermiştir. Bu bulguları destekler şekilde Kell-negatif

fetusların OD450 değerlerinin ölçüldüğü seri amniosentez için %83-89 doğruluk oranı raporlamış olmasına rağmen, aynı oran Rh uyumsuzluğu için %95 olarak tespit edilmiştir (9).

Vaughan ve ark. (7) ile Weiner ve Widness (10) Rh (D) ve Kell izoimmünizasyonunu karşılaştırdıkları yayınlarında Rh (D) izoimmünizasyonu ile etkilenmiş fetuslarda hemogloblin konsantrasyonları ile retikülosit sayımları arasında ters bir ilişki olduğunu tespit etmişler, fakat böyle bir ilişkiyi Kell izoimmünizasyonu ile etkilenmiş fetuslarda gösterememişlerdir. Kell ile etkilenmiş fetuslar Rh (D) karşıtları ile kıyaslandığında daha düşük total serum bilirubin seviyeleri tespit edilmiştir. Bu nedenle anti-Kell antikollarına sekonder oluşan fetal aneminin erken evre eritrositer seri prekürsörlerinin hemolizi ile ilişkili bir mekanizma ile olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar anti-Kell antikolları ile komplike gebeliklerin takibinde seri amniotik sıvı analizleri yerine seri kordosentez yapılmasını önermişlerdir. Seri amniosentezler ile takip planlanıyor ise amniosenteze başlamak için kritik maternal titrasyonun 16 veya 32 yerine sekiz olarak alınması önerilmiştir (7,10). Hastamızda ise hidrops fetalisin nedeni olarak tespit ettiğimiz anti-Kell antikollarına bağlı oluşan fetal aneminin yönetiminde kordosentez yapmayı tercih ettik. Çünkü kordosentez işlemi ile fetal aneminin varlığı ve şiddeti belirlenebildiği gibi, aynı esnada intrauterin fetal kan transfüzyonu işlemi de yapılabilmektedir. Bu sayede minimal invaziv girişim ile maksimum fayda elde etme olanağı oluşmaktadır. Olgumuzda kordosentez esnasında hemogloblin ve hematokrit değerleri sırası ile 2.7 gr ve %7.8 ile ağır fetal anemi ile uyumlu olarak tespit edildi ve 0 Rh (-) ışınlanmış ve lökosit filtresinden geçirilmiş eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı.

Mari ve ark. fetal middle serebral arter (MCA) pik Doppler akımını fetal anemiyi göstermede kullanılabilecek non-invaziv bir yöntem olarak önermişlerdir (11). Hafif, orta ve ciddi derecedeki aneminin sırasıyla gestasyonel yaşa göre 1.29, 1.50 ve 1.55 MOM pik middle serebral arter akımı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Orta ve ciddi düzeyde anemiyi tespit etmede bu tekniğin sensitivitesini %100 ve yanlış pozitiflik oranını sırasıyla %12 ve %15 olarak tespit etmişlerdir. Mari ve ark. serilerindeki %16 fetusun Kell alloimmünizasyonuna sekonder olduğunu belirtmelerine rağmen tekniğin alt gruplardaki doğruluk oranlarını bildirmemişlerdir.

Van Dongen ve ark. Kell ile alloimmünize gebeliklerde MCA pik sistolik akımının ve intrahepatik umbilikal venöz maksimum kan akımının ölçülmesinin Kell ile alloimmünize gebeliklerde fetal anemiyi en iyi gösteren non-invaziv parametre olduğunu ve zamanında intrauterin transfüzyon planı yapılmasını sağladığını göstermişlerdir (12).

Kell hemolitik hastalığının şiddetinin değerlendirilmesine yönelik yapılan sınıflandırma ve tedavi önerileri şu şekildedir:

1- Kord kanında Kell pozitif hücre varlığı ve direkt antiglobulin pozitifliği tespiti durumunda spontan takip önerilmektedir.

2- Hafif hastalık kord kanında hemogloblin düzeyinin en azından 9 gr/dl veya indirekt bilirubin seviyesinin 4 mg/dl'nin üzerinde tespiti halidir ve exchange transfüzyon veya fototerapi önerilmektedir.

3- Orta şiddetli hastalık kord hemogloblin düzeyi 6-9 gr/dl arasında veya bilirubin seviyesi en azından 6 mg/dl'nin üzerinde olması halidir ve hemen çoklu transfüzyon önerilmektedir.

4- Çok ciddi hastalık kord hemogloblin seviyesinin 6 gr/dl'nin altında olmasıdır ve acil fetal transfüzyon gerektirmektedir.

Hastamızda ilk kordosentez esnasında tespit edilen 2.7 gr/dl hemogloblin ve %7.8 hematokrit değerleri çok ciddi hastalık tablosu ile uyumludur. Takip eden kordosentez ile hemogloblin ve hematokrit değerleri sırası ile 5.8 gr/dl ve %17.3 olarak tespit edildi ve hastamız orta şiddetli fetal anemi olarak değerlendirildi. Bu değerler ile fetal aneminin tedavisinde kordosentez ve intrauterin transfüzyonun etkin kullanılabildiğini izledik. Hastamızın taburcu fetal hematokrit değeri %42.7 ve fetal Doppler sonografi incelemesi normal idi. Ancak iki hafta sonraki kontrolde intrauterin eksitus tesbit ettik.

Collinet ve ark. maternal serum titrasyonu 1/2048 olan Kell antikolları ile immünize bir vakada 7. gebelik haftasından başlanarak 19. gebelik haftasına kadar yapılan 40 plazmaferez ve 34. gebelik haftasına kadar yapılan 9 intrauterin transfüzyon tedavisi sonrası 36. gebelik haftasında canlı doğum elde ettiklerini bildirmişlerdir (13).

Kell alloimmünizasyonuna bağlı olarak oluşan yenidoğanın hemolitik hastalığında Dhodapkar ve Blei eritropoetin seviyelerini uygunsuz olarak düşük bulduklarını ve tedavide rekombinan eritropoetin kullanımı ile başarılı olduklarını, bu durumun ise yenidoğanın gereksiz çok sayıda transfüzyona maruziyetini önlediğini bildirmişlerdir (14).

Kell hemolitik hastalığı nadir görülüyor olmasına rağmen, en az Rh (D) hemolitik hastalığı kadar ağır seyretmektedir. Gelişen aneminin sebebi hemoliz ve eritropoetik baskılanmadır. Ancak hangi mekanizmanın daha baskın olduğu kesin belirlenememesine rağmen, eritropoetik üzerine olan negatif etkinin ön planda olduğu düşünülmektedir. Hastanın takibinde kritik maternal titrasyon sınırının 16 veya 32 alınması yerine sekiz olarak alınması pek çok yayında önerilmektedir. Oluşan aneminin patogeneğinde matür eritrositer seri

elemanlarında yaşanan hemoliz dışı süreçler de rol oynadığından Kell ile komplike gebeliklerin takibinde seri amniotik sıvı analizleri yerine, seri kordosentez yapılması önerilebilir. Fetal aneminin derecesinin ve intrauterin transfüzyon zamanlamasının belirlenmesi amacıyla non-invaziv test olan Doppler ultrasonografi ile MCA kan akımı takibi önerilmektedir. İntrauterin ve yenidoğan döneminde kan transfüzyonu seçkin tedavidir. İntrauterin dönemde plazmaferez ve yenidoğan döneminde rekombinan eritropoetin uygulamalarının hastalığın patofizyolojisi nedeniyle umut vaat eden alternatif ve ek tedavi metodları olabileceği düşünülmektedir.

### Kaynaklar

1. Weinstein L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuing problem. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 321-332.
2. Wenk RE, Goldstein, P, Felix JK. Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn, and perinatal management. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 473-476.
3. Pepperell RJ, Barrie JU, Fliegner JR. Significance of red-cell irregular antibodies in the obstetric patient. *Med J Aust* 1977; 2: 453-456.
4. Filbey D, Hanson U, Westrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 687-692.
5. Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 75-81.
6. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, et al. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 798-803.
7. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, et al. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 247-252.
8. Berkowitz RL, Beyth Y, Sadovsky E. Death in utero due to Kell sensitization without excessive elevation of the delta OD450 value in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 746-749.
9. Bowman JM. Treatment options for the fetus with alloimmune hemolytic disease. *Transfus Med Rev* 1990; 4: 191-207.
10. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 547-551.
11. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborate Group for Doppler Assessment of Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
12. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, et al. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 341-345.
13. Collinet P, Subtil D, Puech F, et al. Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1102-1105.
14. Dhodapkar KM, Blei F. Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 69-70.