

# Blodgrupp Kell

**En litteraturstudie om blodgrupp Kell samt dess påverkan vid graviditet och vid blodtransfusioner**

Linda Snellman

Examensarbete för (YH)-examen inom social- och hälsovård

Utbildning: Bioanalytiker (YH)

Vasa 2023



## EXAMENSARBETE

Författare: Linda Snellman

Utbildning och ort: Bioanalytiker, Vasa

Handledare: Mikaela Englund

Titel: Blodgrupp Kell

---

Datum 20.11.2023

Sidantal 40

---

### Abstrakt

Syftet med detta examensarbete är att beskriva blodgrupp Kell samt dess påverkan vid blodtransfusioner och vid graviditet. Metoden som använts är litteraturstudie, som inkluderat litteratursökning -datainsamling, bland annat i vetenskapliga databaser, samt data-analys; tolkning av materialet. Forskningsetiska principer har hållits i åtanke.

Blodgrupp Kell spelar en viktig roll både vid graviditet och vid blodtransfusioner. Blodgrupp Kell är ett komplext blodgrupps-system som inkluderar antigen som är mycket immunogena. De vanligaste är K (Kell) och k (Cellano). De antigen som är de vanligaste orsakerna till immunisering vid graviditet och vid blodtransfusion, är antigen inom ABO och Rh blodgrupps-system. På tredje plats till orsaker till erythrocyt-immunisering kommer Kell antigen. Kell indicerad immunisering i samband med graviditet har ett annorlunda förlopp än vid ABO eller Rh indicerad immunisering, där erythrocyter angrips av immunförsvaret. Om Kell antikroppar förekommer blir fostrets erythropoes negativt påverkad, då omogna erythrocyter angrips. Det leder till anemi hos fostret, utan större bilirubin-höjning. Tillståndet kan vara allvarligt, i värsta fall kan det leda till allvarlig fosterskada eller fosterdöd.

För att minska risken för Kell-indicerad immunisering finns inget liknande profylax som vid Rh-immunisering. Dock har åtgärden att ge Kell negativt blod åt alla kvinnor i fertil ålder lett till att Kell-indicerad hemolys hos foster och nyfödda (HDFN) har minskat avsevärt.

Respondenten ville göra en helhetsöversikt om blodgrupp Kell samt dess påverkan i samband med blodtransfusioner och graviditeter. Resultatet av detta arbete erbjuder samlad information om blodgrupp Kell. Studien är tillgänglig via databasen Theseus och kan användas vid studier samt vid undervisning om blodgrupp Kell.

---

Språk: Svenska

Nyckelord: Kell, blodgrupp, immunisering, blodtransfusion, graviditet, HDFN, HDN

---

# OPINNÄYTETYÖ

Tekijä: Linda Snellman

Koulutus ja paikkakunta: Bioanalytiikko, Vaasa

Ohjaaja: Mikaela Engvall

Nimike: Kell veriryhmä

---

Päivämäärä 20.11.2023

Sivumäärä 40

---

## Tiivistelmä

Tämän opinnäytetyön tarkoitus on kuvata Kell-veriryhmää ja sen vaikutuksia verensiirtojen ja raskauden yhteydessä. Menetelmä on kirjallisuuskatsaus ja aineisto kerättiin tieteellisistä tietokannoista. Materiaali tulkittiin data- analyysin menetelmin ja tutkimuseettiset periaatteet on pidetty mielessä.

Kell veriryhmällä on tärkeä rooli sekä raskauden aikana että verensiirroissa. Veriryhmä Kell on monimutkainen veriryhmäjärjestelmä, joka sisältää antigeenejä, jotka ovat erittäin immunogeenisiä. Yleisimmät antigeenit ovat K (Kell) ja k (Cellano). Antigeenit, jotka ovat yleisimmät immunisaation syyt raskauden ja verensiirron aikana, ovat ABO- ja Rh-veriryhmäjärjestelmien antigeenit. Kolmannella sijalla punasoluimmunisaation syistä on Kell antigeenit. Kell-indikoitu immunisaation raskauden yhteydessä etenee eri tavalla kuin ABO- ja Rh-indikoitu immunisaatio, jossa immuunijärjestelmä hyökkää punasoluja vastaan. Jos Kell-vasta-aineita on olemassa raskauden aikana, sikiön erytropoesi vaikuttaa negatiivisesti, koska epäkypsät punasolut vastaan hyökätään. Se johtaa sikiön anemiaan ilman merkittävä bilirubiinin nousua. Tilanne voi olla vakava, pahimmissa tapauksessa se voi johtaa vakaviin sikiövauroihin tai sikiön kuolemaan.

Kell-indikoitun immunisaation riskin vähentämiseksi ei ole olemassa ennaltaehkäisy, kuten Rh-immunisaatiossa. Raskaana oleville ja hedelmällisessä oleville naisille annetaan Kell-negatiivista verta aina verensiirron yhteydessä. Tämä menetelmä on merkittävästi vähentänyt Kell- veriryhmätekijän aiheuttamaa sikiön ja vastasyntyneen hemolyyttisen taudin esiintyvyyttä.

Kirjailija halusi tehdä kattavan yleiskatsauksen Kell-veriryhmästä ja sen vaikutuksia verensiirtojen ja raskauden yhteydessä. Tämän työn tulos tarjoaa koottua tietoa Kell-veriryhmästä. Tutkimus on saatavilla Theseus-tietokannan kautta ja sitä voidaan käyttää Kell-veriryhmän tutkimuksiin ja opetukseen.

---

Kieli: Ruotsi

Avainsanat: Kell, veriryhmä, immunisaatio, verensiirto, raskaus, sikiön ja vastasyntyneen hemolyyttinen tauti

---

## **BACHELOR'S THESIS**

Author: Linda Snellman

Degree Programme: Bachelor of Health Care, Biomedical Laboratory Scientist, Vaasa

Supervisor: Mikaela Engvall

Title: Kell blood group

---

Date 20.11.2023

Number of pages 40

---

### **Abstract**

The purpose of this degree project is to describe Kell blood group and its impact on blood transfusions and in pregnancy. The method used is literature study, which included literature search - data collection in scientific databases, as well as data-analysis; interpretation of the data. Research ethical principles have been kept in mind during the process.

Blood group Kell plays an important role both in pregnancy and in blood transfusions. Kell is an complex blood group system that includes antigens that are highly immunogenic. The most common are K (Kell) and k (Cellano). The antigens that are most common causes of immunization during pregnancy and transfusion are antigens within the ABO and Rh blood group systems. In third place among causes of erythrocyte immunization comes Kell antigens. Kell-indicated immunization in connection with pregnancy has a different course than in ABO and Rh- indicated immunization, where erythrocytes are attacked by the immune system. If Kell antibodies exist during pregnancy, the fetal erythropoiesis is negatively affected, as immature erythrocytes are attacked. It leads to anemia in fetus, without a major increase in bilirubin. The condition can be serious, in worst case it can lead to serious fetal damage or fetal death.

To reduce the risk of Kell-indicated immunization (during pregnancy), there is no prophylaxis, as with Rh immunization. However, the measure to give Kell negative blood to all women of fertile age has led to significant reduction in Kell-indicated hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN.

The writer wanted to make a comprehensive overview of blood group Kell and its impact in connection with blood transfusions and pregnancies. The result of this work offers aggregated information about Kell blood group. The study is available via the database Theseus and it can be used for studies and teaching about Kell blood group.

---

Language: Swedish    Key words: Key words: Kell, blood group, immunization, transfusion, pregnancy, HDFN, HDN

---

# Innehållsförteckning

Ordlista och förkortningslista

1	Introduktion.....	1
2	Syfte och frågeställningar.....	2
3	Metod.....	2
3.1	Datainsamling och data-analys.....	3
3.2	Etiska aspekter inom forskning.....	4
3.3	Studiens praktiska genomförande.....	4
4	Teoretisk bakgrund.....	5
4.1	Blodgrupper och immunisering.....	6
4.2	Blodgrupp Kell och immunisering.....	7
4.3	Rh- blodgrupp och Rh- immunisering.....	8
4.4	Hemolytisk sjukdom.....	10
4.4.1	Utredning och behandling av hemolytisk sjukdom.....	11
4.5	Blodtransfusioner.....	12
4.5.1	Blodtransfusionsreaktioner.....	12
4.6	Laboratorieundersökningar inför blodtransfusion.....	14
4.6	Laboratorieundersökningar av blodgruppsantikroppar vid graviditet.....	15
5	Kell blodgrupps-system.....	16
5.1	Historia om Kell blodgruppsystemet.....	17
6	Förekomst av blodgrupp Kell.....	18
6.1	Fenotyper inom Kell blodgrupp.....	18
6.1.1	Den ovanliga fenotypen K-noll.....	20
6.2	Förekomst av blodgrupp Kell i Europa.....	20
6.3	Förekomst av blodgrupp Kell i Asien.....	22
6.4	Tabell över förekomst av Kell jämfört med Rh.....	23
7	Blodgrupp Kell och dess påverkan vid graviditet.....	24
7.1	Hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda, HDFN och HDN.....	24
7.2	Orsak, utredning och behandling av HDFN och HDN.....	26

7.2 En 15-års studie om erythrocytimmunisering.....	27
8 Blodgrupp Kell och dess påverkan vid blodtransfusioner.....	29
9 Kritisk granskning.....	31
9.1 Kritisk granskning genom perspektivmedvetenhet.....	31
9.2 Etiskt värde.....	32
9.3 Det pragmatiska värdet.....	33
10 Resultatanalys och diskussion.....	33
Litteraturlista.....	36

## ORDLISTA OCH FÖRKORTNINGSLISTA

**Antigen** = Ett antigen är ett ämne som immunförsvaret kan svara på. T.ex. komponenter i bakteriers cellväggar kan trigga svåra och akuta immunattacker av neutrofiler.

Immunförsvaret identifierar antigen som inte finns på kroppens egna celler, och påbörjar en attack mot dem. Immunförsvaret känner igen kroppens egna antigen och attackerar dem normalt inte.

**Antikropp** = Y-formade immunglobuliner (peptider) som används av immunförsvaret för att upptäcka och neutralisera främmande ämnen / antigen.

**FMH** = FetoMaternal Haemorrhage = fosterblödning i livmodern vilket leder till att mammans och fostrets blod blandas

**HDFN** = hemolytic disease of the fetus and newborn= hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda

**HDN** = hemolytic disease of the newborn = hemolytisk sjukdom hos nyfödda

**Hemolys** = erythrocyter går sönder / sönderfaller

**Immunisering** = immunförsvaret börjar bilda antikroppar mot främmande antigen, till exempel mot erythrocytantigen

**Rh** = Rhesus blodgrupps-system

**Kell** = K = Kell blodgrupps-system

**SPR** = Suomen Punainen Risti = FRK Finlands Röda Kors. En stor organisation, där

Blodtjänst är en viktig verksamhetsdel. SPR Blodtjänst (Veripalvelu) har på ett centraliserat sätt hand om försörjningen av hela Finlands blodprodukter. Det viktigaste för SPR Blodtjänst är att skapa möjligheter för att rädda liv.

**RBC** = Red Blood Cell = röd blodkropp = erythrocyt

**Titer / Titrering** = en analysmetod som används för att avgöra koncentrationen hos en lösning



## 1 Introduktion

År 2019 användes 190 000 erythrocytprodukter inom den finländska sjukvården (Koivusalo, Sainio & Sareneva 2021, s. 6). Det är ibland okänt hos allmänheten angående vilket noggrant system som finns och följs från varje blod-donation, tills blodet transfunderas åt en patient. Finlands röda kors, SPR, (Suomen Punainen Risti) är den organisation som skickligt spelar på tangenterna och professionellt blåser i horn, när det behövs. Allt, för att helheten med blodprodukter skall fungera, så att symfonin kan fortsätta spela, för att liv skall kunna räddas genom blodtransfusioner. Hos allmänheten är ibland vetskapen oklar om hemolytisk sjukdom, som blodgruppsöförenlighet kan orsaka. Alla blodprodukter bör ha genomgått den mångfasetterade processen som inkluderar ett stort paket av olika analyser, som sker via SPR och på blodbankerna på kliniska laboratorier. Detta innebär att patientsäkerheten höjs och riskerna vid blodtransfusion samt vid graviditeter elimineras. Blodprov tas av patienter inför blodtransfusioner och vid graviditet för att göra serologiska undersökningar för blodgruppsbestämning och undersökning av erythrocytantikroppar.

Med detta examensarbete vill jag som skribent, i egenskap av bioanalytik studerande, belysa dessa ämnen. Intresset för detta ämne är något som har funnits för mig en längre tid men som expanderade under min praktik på blodbanken. Jag började undersöka ämnen som rhesus-immunisering, ovanliga blodgrupper och hemolytisk anemi. Detta var en betydande orsak till val av ämne för examensarbetet. Ovanliga blodgrupper intresserade mig p.g.a. att det var mycket som var obekant för mig inom dessa ämnen. Efter att ha forskat lite i ämnet blev det klart att blodgrupp Kell är en betydelsefull blodgrupp och att den utgör en faktor som bör tas i beaktande i samband med blodtransfusioner samt vid graviditeter. Jag vill genom detta examensarbete lyfta fram ämnet, fördjupa mina kunskaper samt i framtiden vara beredd att förklara ämnet för patienter och andra intresserade.

Studien är en litteraturstudie där tidigare forskning från vetenskapliga tidskrifter och artiklar i databaser har samlats in och analyserats. För att få en större förståelse och en bred kunskap om Kell och hemolytisk sjukdom, inkluderas ämnen som tangerar huvudtemat, i kapitlet om teoretisk bakgrund, till exempel allmänt om blodtransfusioner och immunisering. Studiens resultat är en sammanställning av information om blodgrupp

Kell, samt dess påverkan i samband med blodtransfusioner och graviditeter. Denna studie kan användas som grund eller utgångspunkt vid studier och skolning om blodgrupp Kell.

## 2 Syfte och frågeställningar

Syftet med denna litteraturstudie är att beskriva blodgrupp Kell samt dess påverkan vid blodtransfusioner och vid graviditet.

För att detta syfte skall följas kommer respondenten att sträva efter svara på följande frågeställningar:

- Hur kan blodgrupp Kell påverka vid graviditeter?
- Vilken påverkan kan blodgrupp Kell ha vid blodtransfusioner?

Respondenten har valt att studera blodgrupp Kell och dess påverkan både vid graviditeter och vid blodtransfusioner, på grund av att Kell är en viktig faktor vid båda tillstånden. Valet att studera Kell vid både blodtransfusioner och vid graviditeter innebär att fler personer har nytta av resultatet av detta arbete, än om studien endast skulle ha fokus på ett av tillstånden. Detta innebär även att resultatet av studien speglar en större helhetsbild av blodgrupp Kell.

## 3 Metod

Den forskningsmetod som används i detta examensarbete är **litteraturstudie**. Metoden litteraturstudie innebär *analys och granskning av vetenskaplig litteratur*. Den litteratur som analyseras består av vetenskapliga publikationer samt avhandlingar och artiklar i vetenskapliga tidskrifter. Målet med en litteraturstudie är att söka material om forskningsämnet, från kontrollerade källor, och göra en sammanställning av informationen. (Forsberg & Wengström 2016, s. 142–143). Fokus med detta examensarbete var inte att skapa ny data om ämnet, snarare att sammanställa och belysa befintlig forskning om blodgrupp Kell. Därav är litteraturstudie en lämplig metod.

### 3.1 Datainsamling och data-analys

Syftet med studien bestämmer vilka sökord som används vid **datainsamlingen**, som skett i elektroniska databaser. Olika kombinationer av sökord används och de kombinationer som ger relevanta artiklar presenteras, för att påvisa vilken sökstrategi som använts. En litteratursökning innebär att data samlas in, analyseras och sammanställs. (Forsberg & Wengström 2016, s. 142–143). I regel har artiklar som är äldre än 10 år direkt exkluderats. Till kapitlet teoretisk bakgrund har även andra källor använts, t.ex. Röda Korsets webbsidor.

Till datainsamlingen av tidigare forskning har respondenten inkluderat studier som är på engelska, svenska, finska och norska. Majoritetsspråket är engelska. Av de studier som valdes var en studie publicerad på norska och resten på engelska. Sökningen gjordes i ett flertal databaser, flest relevanta träffar hittades på PubMed och MEDLINE. Artiklar mellan åren 2013 - 2023 söktes. Respondenten valde dock att använda studier från åren 2017 - 2023. Ett annat sökkriterium som användes var att artiklarna skall vara gratis i full text och peer- review. Endast studier gjorda på människor inkluderades, inte djurstudier.

Efter att artiklar som inte anknyter till syftet sållades bort (från 251 till 71 artiklar, och vidare till 32) ledde det till att 32 abstrakt lästes. Av dessa valdes 15 studier. Sökord samt kombination av sökord som användes var Kell, Kell + blood gruop, Kell + transfusion, Kell + fetus, Kell + maternal, Kell + hemolytic samt Kell + newborn.

Syftet för litteraturstudien styr dataanalysen. Första steget är att få en överblick av det insamlade datamaterialet, för att sedan noggrant och kritiskt göra **dataanalys**. Data-analys betyder att de studier som inkluderats analyseras, jämförs och tolkas. (Forsberg & Wengström 2016, s. 142–143). Respondenten har sökt efter teman, likheter och skillnader i materialet och presenterat materialet enligt tema i skilda kapitel.

### 3.2 Etiska aspekter inom forskning

Etiska principer och god forskningssed bör följas i vetenskapligt arbete. Angående forskarens relation till uppgiften finns grundläggande principer som eftersträvas vid god forskningssed. Då det uppstår praktiska och etiska frågor under forskningsprocessen ger dessa principer vägledning. *De grundläggande principerna för god forskningssed* presenteras i skriften "Den europeiska kodexen för forskarens integritet".

Sammanfattningsvis bygger den på fyra pelare;

1. Tillförlitlighet: att säkerställa forskningens kvalitet.
2. Ärlighet: forskningen sker på ett öppet, rättvist, objektivt och fullständigt sätt.
3. Respekt: bör visas till medmänniskor, medforskare, miljö och samhälle.
4. Ansvar: följs från idéskedet ända till publicering.

För att undvika oredlighet inom forskning är det av högsta betydelse att plagiering och fabrikation inte godkänns. Andra typer av oredlighet är tex undanhållande av forskningsresultat eller avsaknad av olika tillstånd. (Vetenskapsrådet, 2023). De källor som respondenten valt att använda som tidigare forskning till denna studie är etiskt granskade, tack vare kriteriet att de vetenskapliga publikationerna skall vara peer reviewed. Enligt Forsberg och Wengström (2016, s. 170-171) finns det inte påtagliga risker att felaktiga slutsatser dras, när kvaliteten på de tidigare studierna inte bedöms i en litteraturstudie.

### 3.3 Studiens praktiska genomförande

För att höja kvaliteten på studien och uppvisa god etik har respondenten lagt ner mycket tid på att söka och noggrant välja vetenskapliga källor och tidigare forskning samt tolka data noggrant och uttömmande, d.v.s. inte dölja delar av resultatet. Under forskningsprocessens gång har studiens rubrik ändrats några gånger för att bättre beskriva undersökningen. Syftet och frågeställningarna finjusterades någon gång i början av forskningsprocessen. Respondenten har haft studiens syfte och frågeställningar som riktlinje genom hela studien.

## 4. Teoretisk bakgrund

Kunskapen om att det finns olika blodgrupper var känd redan för länge sedan. År 1901 upptäcktes ABO-systemet i Österrike, av läkaren Karl Landsteiner. Detta ledde till stora framgångar i säkerheten vid blodtransfusioner. Landsteiner fick Nobelpriset år 1930 och tio år senare var han med om att upptäcka Rhesusfaktorn. Forskning pågår ständigt och nya blodgrupper upptäcks. Olika källor anger lite olika antal kartlagda blodgruppsmarkörer och blodgruppssystem. Enligt blodforskare på Medicinska Fakulteten på Lunds Universitet finns det 367 blodgruppsmarkörer (Hansdotter, 2020). För denna studie är det inte av stor betydelse att veta det exakta antalet, men man kan konstatera att det handlar om ett stort antal blodgruppssystem som inkluderar över 300 markörer / antigen. Bland annat detta pekar på det faktum att det finns många aspekter som bör tas i beaktande vid blodtransfusioner och vid graviditeter. ABO-systemet och Rh blodgruppssystem är de mest kända, samt de som har störst betydelse vid blodtransfusioner och vid graviditeter. Vilken blodgrupp man har bestäms genetiskt. ABO-systemet bygger på att kroppen producerar IgM antikroppar mot de antigen som finns på erythrocyterna. Exempel på andra blodgruppssystem är Kell, Duffy, Lewis, Kidd, Lutheran och MNS. (Dean, 2005, s. 1 - 2).

En vuxen människa har cirka fem liter blod. Blodet består av röda blodkroppar, vita blodkroppar, trombocyter och plasma. Röda blodkroppar, erythrocyter, innehåller hemoglobin som transporterar syrerikt blod från lungorna ut till kroppens celler och koldioxidrikt blod tillbaka till lungorna för gasutbyte. Vita blodkroppar, leukocyter, finns det olika typer av. De deltar i kroppens immunförsvar samt bildar antikroppar. Trombocyter kallas även blodplättar, de är viktiga för blodets koagulation. Plasma består av salter, vatten och äggviteämnen. (Dean, 2005, s. 1 – 2).

På erythrocyternas yta finns en mängd proteiner och kolhydrater som är olika hos olika personer. Dessa erythrocytantigen undersöks noggrant med förenlighetstest inför varje enskild blodtransfusion för att undvika att kroppens immunförsvar angriper blodkroppar med okända antigen i det donerade blodet. Inom ABO systemet innebär det att du hör till blodgrupp AB om du har både A och B antigen på erythrocyternas yta. Om det bara finns A-antigen hör man till blodgrupp A och B-antigen innebär blodgrupp B. O eller noll (0)

kommer från tyskans ohne (=utan) och innebär att det saknas A och B antigen på erythrocyterna. Av betydelse är även att förutom antigen på erythrocyternas yta finns det också antikroppar i blodet. Antikropparna angriper blodkroppar med främmande antigen. Dessa antikroppar påverkar avsevärt vid blodtransfusioner. Personer som har blodgrupp O känner inte alls igen antigen på ytan på de röda blodkropparna, och har alltså antikroppar mot både A och B blod. Däremot om en person har blodgrupp AB så är båda antigenen kända och där saknas antikroppar mot A- och B-blod. De som har blodgrupp A har antikroppar mot blodgrupp B och personer med B-blod har antikroppar mot A-blod. (Dean, 2005, s. 2 - 3).

#### 4.1 Blodgrupper och immunisering

Det finns cirka 38 olika blodgrupps-system som inkluderar mer än 340 erythrocytantikroppar. Av alla dessa är det allra vanligast att blodgrupperna ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran och MNS är de som är mest kliniskt signifikanta i samband med blodtransfusioner, graviditeter och organtransplantationer. (Ristovska, Bojadjeva & Velkova, 2022).

Immunisering betyder att kroppens immunförsvar tillverkar antikroppar mot ett speciellt antigen, t.ex. Rh-antigen eller Kell-antigen. I samband med blodtransfusioner och vid graviditeter har detta *stor betydelse*. När kroppen träffar på ett främmande antigen för första gången känner immunförsvaret igen det som något okänt och antikroppsproduktionen påbörjas. Detta skede kallas sensibilisering.

Exempelvis har en mamma RhD negativt blod och hennes foster har RhD positivt blod. I samband med att hon blir gravid för första gången identifierar hennes immunförsvar RhD antigen och reagerar på det = mamman blir sensibiliserad. Så småningom påbörjas antikroppsproduktionen. Om hon blir gravid igen kommer hennes immunförsvar att reagera kraftigt om fostret är RhD positivt. Mammans immunförsvar kommer att reagera på fostrets erythrocyter som bär på RhD+ antigen, och sträva efter att bryta ner erythrocyterna, p.g.a. att deras antigen är främmande för mammans blod, och hennes blod

nu innehåller färdiga antikroppar mot RhD. Detta medför stor risk för hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda, HDFN.

På samma sätt kan det ske vid okompatibla blodtransfusioner, men då kan förloppet ske snabbare, då det är en stor mängd erythrocyter som transfunderas till kroppen. Vid graviditet eller i samband med förlossning är det vanligen endast lite blod som blandas (fostrets och mammans blod). Hur starkt immunförsvaret reagerar varierar från person till person. Det som påverkar är allmänhälsan och genetiken hos personen, samt på antigenet; hur pass vanligt det är samt hur provokativt det är för immunförsvaret. Dessa risker innebär att serologiska blodgruppsundersökningar är av oerhörd betydelse inför varje enskild blodtransfusion samt vid varje graviditet. (Dean, 2005, s. 9 - 10).

## **4.2 Blodgrupp Kell och immunisering**

Inom blodgrupp Kell finns det antigen som är mycket immunogena, det vanligaste och det som har störst potential att trigga en kraftig immunreaktion är K antigen. Det finns 28 olika antigen inom Kell blodgrupps-systemet, och de som hör till de vanligaste är Kell (K, K1) och Cellano (k, K2). Globalt är ca 92% av hela befolkningen K negativ, så det är vanligen inga svårigheter att hitta lämpligt blod åt patienter som har anti- K. De övriga antigen som finns inom Kell blodgrupps-system förekommer mer sällan. Kell antikroppar förekommer vanligen som IgG och de kan orsaka transfusionsreaktioner och komplikationer i samband med graviditet, främst HDN och/eller HDFN samt anemi hos foster och nyfödda. (Kanchan & Krishan, s. 425 – 432, 2016).

Under graviditeten transporteras moderns antikroppar, av IgG typ, aktivt genom placenta-barriären. Det är viktigt för att stöda barnets immunförsvaret. Dock kan det leda till livshotande hemolys och anemi hos fostret, om mammans och fostrets blod är inkompatibelt. Vid allvarliga tillstånd kan HDFN leda till att fostret får hjärtskada, hydrops eller t.o.m. död. Modern kan ha blivit immuniserad genom tidigare graviditet eller icke kompatibel blodtransfusion. (Hall & Avulakunta, 2022; Sanchez-Duran & Higuera, 2019).

Det som skiljer Kell indicerad immunisering (vanligen p.g.a. anti-K) från immunisering med antigen från andra blodgrupper, är att den inte bara orsakar hemolys, utan även en negativ påverkan på syntesen av de röda blodkropparna. Kell antigener uttrycks på ytan av erytrocyt- prekursorer, och anti-K sporrar immunförsvaret att med hjälp av makrofager i levern, attackera och förstöra alla omogna erytrocyter som är K+. Omogna röda blodkroppar innehåller inte hemoglobin, därför höjs inte bilirubinvärdet nämnvärt vid Kell indicerad immunisering. På grund av risken för immunisering skall alla gravida samt alla som planeras få en blodtransfusion, ge blodprov för undersökning av Kell blodgruppstillhörighet samt eventuell förekomst av Kell antikroppar. (Luken, Folman, Lukens, Meekers, Lighthart, Schonewille, “ “ de Haas 2020; de Winter, Kaminski, Tjoa & Oepkes 2023).

### **4.3 Rh blodgrupp och Rh immunisering**

Rh-systemet är ett mycket komplext blodgruppssystem och består av flera olika antigener, där Rh-D är det vanligaste och det mest kliniskt signifikanta. Exempel på andra antigen inom Rh-systemet är C, c, E och e. Inom Rh-systemet så har man antigenet eller inte. Om RhD finns så betecknas det med RhD+ och om det inte finns betecknas det RhD-. Förekomsten av D antigen varierar i olika populationer. Exempelvis i Fjärran Östern är det extremt ovanligt med RhD- men i en vit population kan förekomsten av RhD- vara 15% och RhD+ 85%. (Dean, 2005, s. 39 - 43).

Upptäckten av Rhesus blodgrupps-systemet gjordes år 1940 av Landsteiner och Wiener, i samarbete med Levine och Stetson. Det upptäcktes i samband med att en gravid kvinna (med RhD- blod) fick blod av sin make vilket ledde till svår hemolytisk reaktion. Båda parterna hade kompatibelt blod enligt ABO systemet. Forskarnas slutsats var att modern redan tidigare hade blivit immuniserad av fostret som ärvt Rh antigenet av sin far (som hade RhD+ blod) och nu reagerade hon kraftigt mot det p.g.a. förekomst av antikroppar. Forskarna Landsteiner & Co gjorde även undersökningar och använde blod från Rhesus apor, därav namnet på blodgruppssystemet. Det första antigen som upptäcktes var RhD



antigen. Så småningom upptäcktes flera olika antigen inom Rh-systemet. (Dean, 2005, s. 39 - 43).

Rh-antikroppar är nästan alltid av IgG typ och kliniskt signifikanta. De har producerats efter en graviditet eller blodtransfusion. Rh-antigen bör tas i beaktande både vid blodtransfusioner och vid graviditet. Antikropparna i Rh blodgruppssystemet kan orsaka svåra transfusionsreaktioner. In i det sista, även vid akut blodtransfusion, skall RhD+ blod undvikas att ges åt RhD- patienter då RhD antigen är mycket immunogent och kan stimulera en kraftig antikroppsproduktion som kan leda till svåra symptom. Patienter kan genom blodtransfusion även utsättas för de övriga vanliga antigen inom Rh- blodgruppssystemet, C, c, E och e, men de är mycket mindre immunogena än RhD antigen.

Rhesus antikroppar, speciellt anti-D och anti-c kan orsaka HDFN, hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda. Anti-D (vanligen av typen IgG) är den vanligaste orsaken till svår HDFN. Om fostrets blod blandas med moderns, FMH fetomaternal haemorrhage, endera under graviditeten eller under förlossningen, påverkar det exakt på samma sätt som vid en blodtransfusion, även om mängden blodceller är mycket mindre. Modern kan bli utsatt för antigen hon saknar, men som barnet ärvt av sin far.

Innan man började behandla gravida kvinnor som har RhD- blod, med anti-D profylax orsakade Rh-faktorn ca 90% av fallen med svår hemolytisk anemi hos foster och nyfödda. Rh- inkompatibilitet varierar för olika folkslag, Rh negativ blodgrupp är mest dominant hos vit befolkning, ca 15%. (Hall & Avulakunta 2022; Sanchez-Duran, Bojadjeva & Velkova, 2022; de Winter, Kaminski, Tjoa & Oepkes 2023).

Lyckligtvis har allvarliga komplikationer i samband med HDFN minskat avsevärt sedan immunprofylax togs i användning. År 1968 introducerades anti-D profylax åt alla gravida Rh negativa kvinnor som bär ett foster med RhD+ blod. Anti-D profylax ges för att förhindra att immunförsvaret börjar bilda antikroppar mot RhD antigenet som finns på fostrets erythrocyter. Incidensen av HDFN minskade globalt från 1% (med 50% dödlighet) till 0,5%. Efter att RhD immunprofylax börjades ges även efter förlossningen minskade incidensen till 0,1%. Trots adekvat anti-D behandling utvecklas immunisering uppskattningsvis fortfarande hos 1 - 3 kvinnor på 1000 än idag. Detta understryker betydelsen av att fortfarande forska i HDFN. (Ahmed & Gorski, 2022; Hall & Avulakunta 2022).

#### 4.4 Hemolytisk sjukdom

Erythrocyterna lever vanligen i ca 120 dagar och sedan bryts de ner normalt i mjälten och levern. Järnet från erythrocyterna transporteras till benmärgen, där det tas tillvara vid nybildning av erythrocyter. En del av hemoglobinet omvandlas till bilirubin, speciellt när en stor mängd erythrocyter bryts ner och mjälten och levern inte hinner ta hand om hemoglobinet i takt med hemolysen.

Hemolytisk sjukdom eller hemolytisk anemi betyder att erythrocyterna bryts ner eller går sönder och blodkroppsinnehållet läcker ut i omgivningen. Hemolys leder till låg nivå av hemoglobin och röda blodkroppar. Om symptomen är lindriga eller inga så hinner kroppen kompensera med ökad erythrocytproduktion. Vanligen hinner dock inte ökad erythrocytproduktion fylla bristen på erythrocyter i tillräcklig grad. (Dean, 2005, s. 2, 5 - 8).

Sjukdomen kan ha mycket varierande symptombild från fall till fall, beroende på att orsakerna kan vara olika. Patienten kan ha lindriga symtom som trötthet, blekhet, hjärklappningar och andfåddhet, men sjukdomen kan även vara livshotande.

Sjukdomen kan delas in i intravasal och extravasal hemolys. Vid intravasal hemolys sker sönderfallet av erythrocyterna i blodet och vid extravasal sker sönderfallet främst i mjälten och levern. Sjukdomen kan vara ärftlig, akut, kronisk eller mild. Cellulär hemolytisk anemi innebär att sjukdomen orsakas av förändringar i blodcellen, till exempel membrandefekter eller hemoglobinopatier. Det kan handla om exempelvis medfödd hereditär sfärocytos eller sicklecellanemi. Om orsaken är påverkan utifrån så räknas sjukdomen till extracellulär hemolytisk anemi. (Dean, 2005, s. 2, 5 - 8).

Extracellulära orsaker till hemolytisk anemi kan delas in i fyra kategorier.

*1. Immunologiska orsaker* kan vara autoimmun påverkan p.g.a. olika sjukdomar som kronisk lymfatisk leukemi eller SLE, samt akuta och sena transfusions-reaktioner.

*2. Infektionsorsakande faktorer* är till exempel malarieinfektion eller Babesios (*Clostridium pefringens*, grampositiva bakterier).

3. Till *mekaniska orsaker* räknas bland annat protesiska hjärklaffar, hemolytiskt uremiskt syndrom, HELLP syndrom och mikroangiopatiska hemolyser (som kan ha samband med trombocytopeni).

4. *Toxiska orsaker* kan vara *endogena* faktorer där bakomliggande orsaken är Wilsons sjukdom, eller *exogena*, som uppkommer p.g.a. brännskador, bly- eller arsenikförgiftning, ormbett eller svampförgiftning. (Kjellander, 2022).

#### 4.4.1 Utredning och behandling av hemolytisk sjukdom

För att utreda sjukdomen tas olika laborationsundersökningar som kan påvisa hemolys, bl.a. *blodbild* (PVK perus verenkuva = grundläggande blodbild eller TVK täydellinen verenkuva = fullständig blodbild). *Retikulocyter* undersöks och ofta hittas retikulocytos som gör att *MCV*, medelcellvolymen stiger. *LD*, *laktatdehydrogenas* stiger ofta, då det frisläpps från hemolyserande erythrocyter. Nedbrytning av röda blodkroppar leder till förhöjt värde av konjugerat *bilirubin*. *Haptoglobin*, som är ett akutfasprotein, är en mycket känslig markör för hemolys. Det binder fritt hemoglobin som finns i plasma. Utredningen kan kompletteras med ytterligare analyser: *järn, kobalamin och folsyra*.

Om patienten har svåra symptom och avsevärt försämrat allmäntillstånd kan det innebära att beslut om *blodtransfusion* görs innan diagnosen är ställd och orsaken utredd. Dock kan behandlingen vara olika, beroende på vilken typ av hemolytisk sjukdom det handlar om. Den inkluderar inte alltid blodtransfusion. Vid varm autoimmun hemolys ges *kortison* i hög dos tills hemoglobin stiger och LD och bilirubin sjunker. När orsaken misstänks vara en transfusionsreaktion bör patienten få *vätska via dropp* för att minska risken för akut njursvikt, hypotoni och DIC; intravasal koagulation. Om man behöver komplettera behandlingen för att kunna möjliggöra en blodtransfusion åt en patient med antikroppar kan den inkludera *immunoglobulinbehandling och/eller plasmabyte*. Till patientens uppföljning av sjukdomen hör *regelbundna kontroller* av retikulocyter, bilirubin och laktatdehydrogenas, LD. (Kjellander, 2022).

## 4.5 Blodtransfusioner

Årligen behöver cirka 40 000 patienter transfusioner av olika blodprodukter i Finland. De viktigaste faktorerna för säkerheten vid blodtransfusioner är att personalen är noggrann och har tillräcklig utbildning för de olika momenten. På Röda Korsets verksamhetsdel Blodtjänst jobbar specialister som nås dygnet runt. Det är av stor betydelse att notera att behandling med blodtransfusioner skiljer sig mycket från behandling med läkemedel. (SPR, Blodtjänst, 2023).

Särskilda anvisningar om säkra blodtransfusioner bör följas. Dessa inkluderar:

- beredskap för blodtransfusioner på vårdenheten och observation vid vårdenheten före blodtransfusion (till exempel förvaring av olika blodprodukter och transfusionshastighet)
- hantering av blodprodukter skall ske åt endast en patient åt gången (kontroll av förenligheten, blodens utgångsdatum, färg, eventuellt koagel eller gas)
- hos patienten identifieras patienten, ett biologiskt förprov genomförs, transfusionen avbryts om patienten får en transfusionsreaktion (Checklista för situationer då en blodtransfusion orsakat biverkningar följs.) Vårdarna skall utföra noggrann dokumentation av bland annat vitala funktioner, start- och sluttid för transfusionen och eventuella förändringar i patientens tillstånd. (SPR, Blodtjänst, 2023).

### 4.5.1 Blodtransfusionsreaktioner

Tyvärre förekommer komplikationer vid blodtransfusioner, dock är de sällsynta och ofta lindriga. Blodprodukter är trygga i Finland och tillgången är bra. Blodprodukterna uppfyller europeiska standarder och övervakas kontinuerligt av finländska myndigheter. Verksamhetsdelen Blodtjänst, inom Röda Korset, samarbetar med blodcentralerna för att riskerna med blodtransfusioner skall minskas, samt för att säkerställa att god sed i fråga om blodtransfusioner följs. År 2019 användes inom den finländska sjukvården 190 000 erytrocytprodukter, 32 000 trombocytprodukter och 32 000 frysta plasmprodukter. Samma år anmäldes 344 biverkningar av blodtransfusion till Blodtjänsts blodsäkerhetsbyrå,

och 28 av dem klassades som allvarliga. (Koivusalo, Sainio & Sareneva 2021, s. 6; Dean, 2005, s.15 - 19).

Det är av stor betydelse att anmäla biverkningarna till blodsäkerhetsbyrån samt göra en utredning. Transfusions-reaktioner innebär symptom som uppkommer vid blodtransfusioner. Orsaken kan vara blodproduktens kvalitet, icke adekvat metod eller en egenskap hos patienten. Risken för komplikationer skall alltid tas i beaktande när man ger blod åt en patient. ISBT International Society of Blood Transfusion har utvecklat klassificering av transfusions-reaktioner i 4 grupper:

*1 lindriga*

*2 allvarliga* (kan leda till sjukdom, ökat behov av sjukhusvård, arbetsoförmåga eller till och med död)

*3 akuta* (symptom inom 24h) och

*4 fördröjda* (symptom ofta inom några veckor).

Komplikationer av blodtransfusioner kan vara av olika slag. Det kan handla om:

-feber (allra vanligaste reaktionen)

-allergiska reaktioner (klåda, svullnad, uppkommer vanligen inom 4h)

-andnödreaktioner (TRALI= transfusion-related acute lung injury, en akut lungskada p.g.a. en inflammatorisk reaktion)

-hemolytiska reaktioner (= röda blodkroppar går sönder p.g.a förekomst av antikroppar hos patienten eller i blodprodukten, uppkommer ofta inom 24h)

-andra reaktioner (till exempel hypotensiv transfusionsreaktion = blodtrycksfall och buksmärta, uppkommer ofta hos patienter med läkemedel av typen ACE-hämmare). (SPR, Veripalvelu, 2023).

## 4.6 Laboratorieundersökningar inför blodtransfusioner

På kliniska laboratoriets blodbank, eller den arbetspunkt som ansvarar för arbetet med blodenheter och blodtransfusioner, görs de undersökningar som måste göras innan blodtransfusioner. Vid behov sänds proven vidare för noggrannare analyser t.ex. till SPR. Blodprov tas av patienten för att göra **blodgruppsbestämning, undersökning av erythrocyt-antikroppar** och **förenlighetstest**. Analyserna består av serologiska metoder samt genotypning. Dessa analyser görs för att höja patientsäkerheten och för att garantera blodproduktens lämplighet för patienten. Det innebär att en hög säkerhet vid transfusioner eftersträvas. Det finns även undersökningar som görs särskilt vid graviditet. (SPR, Veripalvelu, 2023).

Vid blodgruppsbestämning analyseras blodet för att utreda patientens blodgruppstillhörighet för ABO och Rh blodgruppssystem. Analysen benämns E-ABORh. Denna undersökning görs när det saknas information, eller när det finns oklar information om patientens blodgruppstillhörighet. Blodprovet analyseras med agglutinationstest. Erythrocytantikroppar analyseras med kända erythrocyter från blodgrupp O, med antiglobulinmetod. Svar på denna undersökning fås samma dag.

Förenlighetstest, B-Xkoe, är det test där det kontrolleras om blodenheten är lämplig för patienten. Denna analys innehåller en kontroll av blodgrupp ABO och Rh, och en antikropps-screening. I denna analys undersöks om patienten har antikroppar mot olika blodgruppsantigen, t.ex. Kell. Vid antydningar till erythrocytantikroppar görs ytterligare undersökningar. Inför en blodtransfusion skall ABO och Rh blodgruppsbestämning göras på två prov som tagits vid olika tillfällen, det ena kan vara i samband med förenlighetstestet. Kompatibiliteten med den erythrocytenhet som ämnats ges åt patienten kontrolleras före blodtransfusionen. Detta kan i akuta situationer göras i efterhand. Indikationen på denna analys är eventuellt behov av blodtransfusion (exempelvis vid kirurgiska ingrepp) samt vid undersökning om komplikationer vid blodtransfusion. Förenlighetstest analyseras med antiglobulin metod. (SPR, Veripalvelu, 2023).

## 4.7 Laboratorieundersökningar av blodgruppsantikroppar vid graviditet

Analys av blodgruppsantikroppar under graviditet, B-VRAb-Gr, innehåller ABO och Rh blodgruppsbestämning och erythrocytantikropps-screening. Vid behov görs vidare undersökningar; erythrocytantikropps-bestämning och blodgruppsantikropps-bestämning genom fenotypning och titrering. Även Anti-D kvantiteten analyseras vid behov. Med denna undersökning är målet att hitta immuniserade mammor, vars barn har risk för att insjukna i HDFN under graviditeten eller efter förlossningen.

Om antikroppar upptäcks, så identifieras de och deras mängd bestäms genom titrering. Pappans blodgruppsfaktorer undersöks, ABO och RhD blodgrupp och fenotyp. Detta för att kunna utvärdera intervallet på undersökningarna av moderns antikroppar samt utvärdera fostrets risk för HDFN. Undersökning av mammans antikroppar och RhD tillhörighet upprepas flera gånger under graviditeten. Undersökningarna bör upprepas under varje graviditet, eftersom risken för immunisering ökar för varje graviditet. Indikationen för analysen är screening för RhD eller annan blodgruppsimmunisering under graviditet. Det bör noteras att endast svaret på denna undersökning inte kan användas som grund för blodtransfusioner, eftersom det under graviditeten kan bildas fler antikroppar. Inför en blodtransfusion skall blodgruppsserologiska undersökningar göras enligt vanligt sätt. (SPR, Tutkimusohjekirja, 2023).

ABO och Rh blodgruppsbestämning analyseras med agglutinationsmetod. Erythrocytantikroppar screenas med kända erythrocyter från blodgrupp O, med antiglobulinmetod. Antikroppar upptäcks genom metoder som är enzymatiska samt antiglobulinmetoder. Vid behov görs vidare undersökningar med fler paneler och andra metoder. Halten av antikroppar bestäms genom titrering. En spädningsserie görs av plasma, som analyseras med kända erythrocyter med antiglobulinmetod. Spädningsseriens omvända tal fås genom titrering, när agglutination ännu påvisas. Om anti-D-antikropps titer är  $\geq 16$ , så bestäms antikropps-koncentrationen även med flödes-cytometriska metoder.

Analysen B-VRAB-Gr görs varje vardag och analysvaret fås inom tre vardagar. Om antikroppar upptäcks, fås svaret inom 1 - 2 veckor. I svaret fås information om ABO- och RhD blodgruppsstillhörighet samt svar om antikropps-screening. Om det finns antikroppar, meddelas antikropparna, deras koncentration samt plan för uppföljning, moderns fenotyp och en bedömning av om antikropparna kan orsaka HDFN hos fostret. Information om antikroppar som är betydelsefulla vid graviditet ges till mödrarådgivningen och även till universitetssjukhus. (SPR, Tutkimusohjekirja, 2023).

## 5 Kell blodgrupps-system

Resultatet av studien är en *sammanfattning av information om blodgrupp Kell*. Hela examensarbetet kan i sin helhet användas som informationskälla om blodgrupp Kell, men speciellt följande kapitel (5, 6, 7 & 8) kan fungera som utgångspunkt vid studier eller vid undervisning om blodgrupp Kell.

Kell blodgrupps-system är komplext och det innehåller många antigen som är mycket immunogena. Kell blodgrupps-systemet inkluderar 28 antigen. Antigen inom Kell är överlag de tredje mest potenta att trigga en immunreaktion i samband med blodtransfusioner, efter de antigen som finns inom blodgrupperna ABO och Rh. När det gäller risken för HDFN och HDN i samband med graviditet är Kell-inducerad erythrocyttimmunisering näst vanligaste orsaken efter Rh. Antikroppar mot Kell antigen kan orsaka transfusionsreaktioner och hemolys hos foster och nyfödda (Hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN och HDN). Vid HDN och HDFN är orsaken ofta ABO eller Rh inkompatibilitet. Dock, sjukdomar som uppkommer vid graviditet p.g.a anti-ABO är oftast milda och sjukdom som orsakas av anti-Rh kan för det mesta förebyggas. Trots att fallen med HDN och HDFN som orsakas av Kell immunisering är ovanliga, leder de ofta till allvarliga tillstånd hos fostret, eftersom moderns anti-Kell gör att fostrets produktion av erythrocyter påverkas negativt. (Dean, 2005, s. 45 - 48).



Inom Kell finns det olika alleler, de två viktigaste allelerna producerar två olika antigener som skiljer sig med endast en aminosyra. Dessa antigen är K1 Kell och k2 Cellano. Det som är mest kliniskt signifikant är K. Inom Kell blodgruppsystemet är följande antigen de vanligaste, K, k, Kpa, Kpb, Jsa och Jsb. Många olika Kell blodgrupps-alleler har blivit identifierade på KEL lokus som finns på kromosom 7. Kell blodgrupps-systemet samverkar med Kx- blodgrupp och med Gerbich blodgrupp, vilket ökar dess komplexitet. Kell antigener är peptider (zinkberoende transmembrana endopeptidas) som har till uppgift att enzymatiskt klyva endotelin-3 (som finns i blodkärlen). Kell protein har blivit betecknat CD238 (Cluster of differentiation 238). Kell proteinet består av 732 aminosyror och passerar (single-pass) genom erytrocytmembranet. Det är Kell proteinet som bär på de olika Kell antigenerna. Kemikalien DTT (dithiothreitol) förstör alla Kell- och para-Kell antigen och upptäckten av dem är inte möjlig om denna kemikalie används vid analysering av Kell antigen. (Ahmed & Gorski 2022; Dean, 2005, s. 45 - 48).

Olika situationer där Kell-antigener är viktiga är vid blodtransfusioner, autoimmun hemolytisk anemi och hos foster och nyfödda vid HDFN eller HDN (anti-Kell). Anti-K förekommer vanligen som IgG antikroppar. Personer som saknar ett specifikt Kell antigen kan utveckla antikroppar mot Kell antigen vid kontakt med blod som innehåller det antigen. Detta kan ske vid blodtransfusion eller hos foster och nyfödda via placenta. (Dean, 2005, s.45 - 48).

## 5.1 Historia om Kell blodgruppsystem

Kell blodgruppsystemet upptäcktes år 1945 och efter det har 28 antigen identifierats och de förekommer i varierande grad i olika populationer. Det antigen som upptäcktes allra först är K antigen, och det har störst betydelse inom transfusionsmedicin samt vid graviditeter med risk för HDFN. Förekomsten av fenotypen K+ är låg, hos svarta 2%, hos kaukaser 9% men ända upp till 25% hos araber.

Kell blodgrupp fick sitt namn efter den första patienten, den gravida kvinnan Mrs Kellacher, som upptäcktes ha anti-K antikroppar (mot K1) år 1945 (vars baby hade HDN). På samma sätt var Mrs Cellano en gravid kvinna hos vilken man först upptäckte antikroppar mot

K2 (anti-k), år 1949. Åtta år senare, år 1957, upptäcktes K-noll fenotyp samt Kpa och Kpb. (Dean, 2005, s.45 – 48; Felimban & Sumeda 2021).

Många har satt uppmärksamhet till mysteriet som hände kung Henry VIII, som regerade i England år 1509 - 1547. Han var en lugn och vänlig person som förändrades till att bli aggressiv. Han var gift med 6 olika kvinnor och han ville få en son men det lyckades inte. Sju av hans tio barn dog i samband med födseln eller snabbt därefter. Orsaken till att han inte kunde få någon son, samt spädbarnsdödligheten hos hans barn var okänd. Senare påstod man att orsaken var hans mentala sjukdom McLeod Syndrome, en sjukdom som påvisats kunna ha samband med blodgrupp Kell. År 1961 presenterades en ny fenotyp av Kell blodgrupps-systemet, McLeod, som orsakas av punktmutationer. Det har spekulerats om att Kung Henry VIII:s oförmåga att få söner skulle kunna kopplas samman med förekomsten av Kell-antigen. (Allen, Krabbe & Corcoran, 1961; Ahmed & Gorski 2022; Dean, 2005 s. 45 - 48).

## **6 Förekomst av blodgrupp Kell**

Respondenten märkte att det finns en hel del vetenskaplig forskning som hade som mål att undersöka förekomsten av blodgrupp Kell. Dock togs inte många studier med inom detta tema, på grund av att andra studier har större relevans för detta arbete. Dock belyser dessa studier, som visar på att förekomsten av Kell indicerad immunisering är relativt hög, betydelsen av blodgrupp Kell som en faktor som bör tas i beaktande vid blodtransfusioner och vid graviditeter. Det vill säga, syftet för denna studie tangeras.

### **6.1 Fenotyper inom Kell blodgrupps-system**

Förekomsten av de olika Kell fenotyperna varierar globalt. Vanliga fenotyper inom Kell blodgrupp är de två kodominanta allelerna som uttrycker två viktiga antigener, K (Kell) och k (Cellano), som skiljer sig med endast en aminosyra. k antigen är vanligare än K antigen i de flesta populationerna. K-k+ fenotyp förekommer hos 98% hos svarta och hos 91% av

kaukasier. K+k- förekommer i 0,2% hos kaukasier och är mycket sällsynt hos svarta. Fenotypen K+k+ förekommer i 8,8% hos kaukasier och i 2% hos svarta. (Ahmed & Gorski 2022; Dean, 2005, s. 45 - 48).

Ovanliga fenotyper är K-noll eller Ko där erythrocyterna saknar alla Kell antigen. Personer med fenotypen K-noll kan endast få K-noll blod. En annan ovanlig fenotyp har samband med McLeods syndrom. I erythrocytmembranet är Kell glykoproteinet kovalent bundet till XK-proteinet (ett multipass membranprotein). I frånvaro av XK, ett tillstånd som kallas McLeods syndrom, uttrycks Kell-antigener endast svagt och erythrocyterna är onormala och taggiga, så kallade akantocyter. (Andra tecken på syndromet är även muskeldystrofi, kardiomyopati, psykiska störningar och neurologiska defekter). Angående McLeods syndrom beskrivs lite mer i stycket Historia om Kell blodgruppssystem. (Dean, 2005, s.45 - 48).

### **6.1.1 Den ovanliga fenotypen K-noll**

En mycket ovanlig typ av Kell är Ko eller K-noll som innebär att erythrocyterna saknar alla Kell antigen. Personer med K-noll blod som har immuniserats producerar anti-Ku, en antikropp som reagerar på alla celler utom K-noll celler. Anti-ku kan leda till lindriga och svåra transfusionsreaktioner. Om en person utvecklar anti-k, kommer det att vara svårt att hitta passande blod, p.g.a. att förekomsten av k- blod är så liten. (Ahmed & Gorski 2022; Dean, 2005, s.45 - 48).

I Norge har ett fall där anti-Ku påvisats vid graviditet presenterats i Tidsskriftet den Norske Legeforening. Innan graviditeten hade modern lågt hemoglobin och anemi och p.g.a det fick hon transfusion av erythrocyter (Kell-negativt blod). Mamman och babyn hade RhD+ blod. Pappan hade O RhD+ blod och K negativt och k positivt blod (K+k+). Inför blodtransfusionen till modern gjordes antikroppsscreening för att utreda förekomst av kliniskt viktiga antikroppar utöver ABO och Rh (blodet testades mot 36 blodgruppssystem och 322 blodgruppsantikroppar). Vid undersökning i graviditetsvecka 14 påvisades anti-Ku-antikroppar. Fenotypen K-noll är mycket ovanlig och personerna saknar alla antigen mot antikropparna inom Kell blodgruppssystemet. Personer med K-noll kan börja producera

anti-Ku efter en transfusion med K-positivt blod eller en graviditet med K positivt foster. Anti-Ku kan leda till fosteranemi, HDFN och fosterdöd.

Under graviditeten blev kvinnans och fostrets hälsotillstånd ofta kontrollerat bland annat genom ultraljudsundersökningar, mätning av blodflödet i *Arteria Cerebri Media* hos fostret. Det gjordes titrering av anti-Ku på prover från mamman. Det var inte aktuellt med intrauterin transfusion. Barnet föddes och fick intravenöst immunoglobulin vid ett flertal tillfällen, samt tillskott av järn. (Gustavsén, Njerve, Sitras, Haugen, Töllöfsrud & Akkök, 2020).

## 6.2 Förekomst av blodgrupp Kell i Europa

För att få en bild av förekomsten av blodgrupp Kell och dess fenotyper inom Europa presenteras följande studier.

I Grekland publicerades år 2020 en stor studie om förekomsten av immunisering på grund av erythrocytantikroppar. Forskarna använde sig av laboratoriedata under fem år från två stora sjukhus i Aten, från åren 2012 - 2016. Målet med undersökningen var att utreda förekomsten av erythrocytantikroppar i en stor undersökning. Tidigare hade liknande studier i Grekland endast gjorts på gravida eller personer med sjukdomar som leder till ökat behov av blodtransfusioner. Forskarna hade tillgång till data från 53 800 patienter och i 1,16% var patienterna immuniserade med en eller flera erythrocytantikroppar (626/53800). Medelåldern på de patienter som hade antikroppar var 67,99 år. Majoriteten av patienterna hos vilka antikroppar påträffades, var i åldern 71 - 80 år. Antikroppar var vanligare hos kvinnor (62,66%) än hos män (37,34%). Den mest förekommande antikroppstypen var anti-Kell, 26,61%. Sedan följde antikroppar inom Rh; anti-E (16,02%) och anti-D (15,02%). Andra antikroppar som förekom var anti-Jka, anti-M, anti-C och anti-Cw. I de fall där patienterna hade fler än en antikroppstyp var det oftast fråga om en kombination av antikroppar mot Kell och Rh.

I Grekland blir alla patienter testade för fenotyperna ABO, RhD, RhCc, RhEc och Kell inför blodtransfusioner. Vid blodtransfusioner får alla patienter ABO och RhD kompatibelt blod,

och när det är möjligt även CcEe och Kell kompatibelt blod. Forskarna som gjorde undersökningen konstaterade att resultaten från studien visar på att förekomsten av immunisering är mycket lägre här än i studier som gjorts på patienter som räknas till multitransfunderade patienter (speciellt de studier som gjorts på patienter med SCD, Sickle Cell Disease). Dock framkommer det att resultatet stämmer överens med liknande studier som gjorts på slumpmässigt utvalda patienter i USA (där studien inte fokuserar på en viss patientgrupp). Där har även anti-Kell påvisats vara vanligaste antikroppen i fråga om erythrocyttimmunisering. Däremot har studier från Frankrike och Tyskland visat på att de vanligaste antikropparna vid erythrocyttimmunisering hör till Rh blodgrupp, speciellt anti-E. (Politou, Valsami, Dryllis, Christodoulaki, Cheropoulou, Pouliakis, “ “ Stamoulis, 2020).

En studie som gjorts på Institute for Transfusion Medicine, i Makedonien, undersökte förekomsten av antigen inom blodgrupperna ABO, Rh och Kell. Forskarna utgick från data från landets blod-donations system. Data mellan åren 2016 - 2021 användes. Antigen inom ABO fanns i 75 528 fall, inom Rh fanns 28 946 fall och inom Kell fanns 35 017 fall. De blodgruppsantigen som har den största kliniska signifikansen hör till ABO, Rh och Kell blodgrupp. De antigen som är immunogena och representerar den vanligaste orsaken till immunisering i samband med graviditeter och blodtransfusioner är antigen inom Rh och Kell blodgrupp. Studiens resultat visar att ungefär 160 av 340 blodgruppsantigener förekommer i hög grad, till exempel Cellano (k) med en förekomst på 99,8%. Förekomsten av K-noll blod var minimal och förekomsten av K+k- var under 1%. Enligt denna studie är förekomsten av K antigen 7,5%. I kaukasiska populationer är förekomsten 9%, hos svarta 2% och hos arabiska populationer 25%. Den vanligaste fenotypen är K-k+, 92,5%, den är även vanligast hos kaukasier, svarta och kineser. När forskarna undersökte förekomsten av erythrocytantikroppar såg de att antikroppar mot Rh var vanligast (35,7%) följt av anti-K, med en förekomst på 26,5%. (Ristovska, Bojadjieva, Velkova, Dimceva, Todorovski, Tashkovska, “ “ Bosevski, 2022).

### 6.3 Förekomst av blodgrupp Kell i Asien

För att få en större bild av förekomsten av blodgrupp Kell och dess fenotyper, presenteras följande studier som gjorts i Asien.

Förekomsten av olika antigen inom Kell har undersökts i staden Jeddah i Saudi Arabien 2021. Forskarna ville ta reda på förekomsten av den olika antigenen p.g.a deras immunogena egenskaper samt för att hitta donatorer då det finns personer som har flera olika Kell antigen (samt övriga erythrocytantigen). De antigen som studien fokuserar på är K, k, Kpa och Kpb. Den fenotyp som förekom allra mest är Kp(a-b+), följt av K-k+, K+k+, och sen Kp(a+b+). De fenotyper som förekom minst är K+k-. De fenotyper som inte alls observerades är K-k- och Kp(a+b-). Från olika sjukhus samlades 758 blodprov slumpvist in. Deltagarna i studien är 18 - 65 år, friska och kapabla att ge blod, och både kvinnor och män. Alla prov testades för K, k, Kpa och Kpb. Anmärkningsvärt med denna studie är, jämfört med många andra, att det är främst män som deltog i studien, endast 1,7% var kvinnor. De antigen som hade hög förekomst var K-antigen (87,7%) och k+ antigen (99,1%). Nämnvärt är att alla deltagare i studien hade Kpb+ antigen (100%) (Kpb- förekom inte alls). De antigen som hade lägst frekvens (förutom Kpb-) var k- (0,9%) och Kpa+ (2,6%). Forskarna ville få information som kunde vara till nytta vid blodtransfusioner och de summerar att studien visar på att 12,3% av deltagarna (möjliga blod-donatorer) hade K+ blod och 87,7% hade K- blod. Detta resultat stämmer överens med övriga studier som gjorts. Liknande procentuell fördelning har påvisats i tidigare studier, ex fenotypen K+ har varit 3,5% (Delhi). Forskarna har jämfört resultatet i denna studie med resultat från andra undersökningar och kommit fram till att den vanligaste fenotypen hos blod-donatorer i Saudiarabien och andra länder är K-k+. (Felimban & Sumeda, 2021).

I Kina har ett forskarteam undersökt förekomsten av MNS, Duffy och Kell blodgrupp. Inom Kell blodgrupp är K1 den mest vanliga antikroppen. Kina är ett land med folk från flera etniska grupper och blodgruppstillhörighet varierar mycket. I denna studie utgår man från 158 blodprov från kvinnor och män (som inte hade hematologiska sjukdomar) i åldern 1 - 84 år. Förekomsten av de olika antigen jämfördes i olika regioner. Förekomst av K1 var 1,58%, 0,26% och 0,68% i tre olika regioner. Förekomsten av K2 var 98,42%, 99,75% och

99,32%. I studien konstateras att ungefär 40% av kvinnor som bär på anti-K1-antikroppar kommer att föda barn med svår hemolys. (Lin, Du, Shan, Zhang & Wang, 2017).

#### 6.4 Tabell över förekomsten av blodgrupp Kell jämfört med Rh

Den del av resultatet som är överraskande för respondenten är att Kell indicerad immunisering är så pass vanlig, trots att det inte pratas om Kell, utan vanligen bara om ABO och Rh. Därför är det av intresse att synliggöra detta i en tabell, som presenteras nedan. All data som finns i tabellen kommer från de vetenskapliga studier som användas som källor till detta arbete. I tabellens källhänvisning anges namnet på första personen till verket, samt årtal. Noggrannare källhänvisning finns i litteraturförteckningen.

##### Förekomst av erythrocytantikroppar

Rh	Kell	Källa	Kommentar
53%	19%	Sanches-Duran (2019)	HDFN
31,04%	26,61%	Politou (2020)	Erythrocytimmunisering
36,3%	18,2%	Regalado-Artamendi (2020)	Transfusioner vid SCD
23%	12%	Oud (2021)	e, c, K kompatibilitet vid blodtransfusioner

## 7 Blodgrupp Kell och dess påverkan vid graviditet

Den allra största delen av materialet från tidigare vetenskaplig forskning som inkluderats i denna studie, berör temat blodgrupp Kell i samband med graviditet. Studierna som behandlar temat blodgrupp Kell och dess påverkan hos foster och nyfödda berör oftast även immunisering med andra blodgruppsantikroppar än endast Kell, vanligaste är att studierna undersöker immunisering med Rhesus och Kell. Den antikropp som är vanligaste orsaken till HDFN och HDN är antikroppar mot RhD och näst efter den kommer anti-K. Den största påverkan som blodgrupp Kell kan ha i samband med graviditet, är risken för HDFN och HDN. (Luken, Folman, Lukens, Meekers, Ligthart, Schonewille, “ “ de Haas, 2021).

Anti-Kell är en viktig orsak till HDN och HDFN. Anti-Kell orsakar svår anemi hos fostret genom att negativt påverka fostrets syntes av erythrocyter. Förekomsten av anti-K verkar ha samband med att modern upprepade gånger har fått blodtransfusioner. En annan orsak är att modern har blivit sensibiliserad till Kell antigen under tidigare graviditeter. Kell-indicerad HDN och HDFN orsakas vanligen av anti-K, som undertrycker fostrets produktion av erythrocyter. Vid ABO- och Rh- indicerad hemolytisk sjukdom angrips erythrocyterna p.g.a. antigen på erythrocyternas yta. Vid Kell-indicerad HDFN främjar anti-K immunsystemet att förstöra K+ erythrocyt stamceller, av makrofager i fostrets lever (snarare än endast mogna erythrocyter). Eftersom omogna erythrocyter inte innehåller hemoglobin frigörs mindre bilirubin under hemolysen, och gulsot hos den nyfödda är mindre vanligt. Dock kan den underliggande anemin vara allvarlig.

Olika studier visar att antikroppar inom Kell blodgrupp som orsakar HDN och HDFN är anti-K, anti-k, anti-Kpa, anti-Kpb, anti-Jsa, anti-Jsb och anti-Ula. (Ahmed & Gorski, 2022; Luken, Folman, Lukens, Meekers, Ligthart, Schonewille, “ “ de Haas, 2021).

### 7.1 Hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda, HDFN och HDN

HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn) hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda, uppstår p.g.a. icke-kompatibelt blod mellan mamman och fostret och kan leda till olika grad av hemolys, från mild sjukdom till livshotande tillstånd eller död för fostret. Den



vanligaste orsaken till HDFN och HDN är Rh indicerad erythrocyt-immunisering, på andra plats kommer Kell immunisering. (Ahmed & Gorski, 2022, Hall & Avulakunta 2022).

Kell-indicerad HDN och HDFN leder till att omogna erythrocyter angrips, i fostrets lever. Erythropoesen störs. Detta leder ofta inte till stor bilirubinhöjning på grund av att omogna erythrocyter inte innehåller hemoglobin. Dock kan tillståndet vara allvarligt och leda till livshotande situationer eller till och med fosterdöd.

Vid ABO och Rh indicerad HDFN blir fostrets erythrocyter attackerade av antikroppar och går sönder, fostret utvecklar hemolytisk anemi. Nedbrytningen av erythrocyter leder till ökat bilirubin. Vid svåra tillstånd hinner inte levern bryta ned bilirubin och det leder till hyperbilirubinemi. Det kan i sin tur leda till neurologisk dysfunktion hos fostret p.g.a. att bilirubin går igenom blod–hjärn barriären. De huvudsakliga symptomen på HDN (hemolytic disease in the newborn) hos nyfödda är anemi och hyperbilirubinemi, som uttrycks genom gulaktig hud och gula ögonvitor, ikterus, blekhet, snabb eller långsam puls, ökat syrebehov och/eller apne. (Hall & Avulakunta 2022; Luken, Folman, Lukens, Meekers, Ligthart, Schonewille, “ “ de Haas, 2021; de Winter, Kaminski, Tjoa & Oepkes 2023).

Rekommendationen att, vid blodtransfusioner, ge Kell negativt blod åt alla fertila kvinnor kom år 2004. En studie (i Nederländerna) har undersökt minskningen av risken för Kell indicerad HDFN, där de även tog i beaktande hur åtgärden att ge Kell negativt blod åt fertila kvinnor har inverkat positivt. Resultatet av studien visar på en minskning av Kell indicerad HDFN från 67,9 till 20,2 fall med anti-K per 100 000 graviditeter. Trots att tillståndet HDFN är sällsynt utgör det en stor risk, och det är av stor betydelse att kunna identifiera tillståndet snabbt samt påbörja behandling. HDN står för hemolytisk sjukdom hos nyfödda. (Luken, Folman, Lukens, Meekers, Ligthart, Schonewille, “ “ de Haas, 2021).

En annan studie som gjorts i Nederländerna har undersökt angående effekten av att ge c, E och K kompatibelt blod åt kvinnor under 45 år. Forskarna har studerat förekomsten av transfusions-indicerad erythrocytimmunisering. Hos kaukasisk och svart befolkning sammankopplas svår HDFN med antikroppar inom blodgrupps-systemen Rh och Kell, speciellt antikroppar mot RhD, RhC och Kell. Data användes från fem holländska sjukhus under åren 2005 - 2019. Fokus var erythrocytimmunisering vid blodtransfusioner och både kvinnor, 2625, och män, 2507, deltog i studien. Immunisering som berodde på

blodtransfusion förekom i 47 fall hos kvinnor och i 49 fall hos männen. De jämförde risken för immunisering per 10 erytrocytenhet och den var 0 - 3% hos kvinnor och 1 - 4% hos män. Enligt forskarnas förväntningar så visade resultatet att c, E och K kompatibla blodtransfusioner åt kvinnor i fertil ålder lett till att minskad immunisering till dessa antigen. Liknande studier stöder detta resultat, som påvisar att immunisering till Kell och Kell indicerad HDFN har minskat (med 70% inom första trimestern av graviditeten) efter att Kell negativt blod började ges åt kvinnor under 45 år. (Oud, Evers, de Haas, Vooght, van de Kerkhof, Som, " " Zwaginga, 2021).

## 7.2 Orsak, utredning och behandling av HDFN och HDN

Orsaken till HDFN beror på i huvudsak två olika mekanismer där moderns antikroppar angriper fostrets eller den nyföddas erytrocyter. Den första är blodgruppsinkompatibilitet och den andra är fosterblödning i livmodern, fetomaternal hemorrhage, FMH, under graviditeten eller i samband med förlossningen. Endast 0,1 ml fosterblod som går över till moderns blodcirkulation behövs för att orsaka risk för immunisering. De flesta fallen av immunisering orsakar inte signifikant hemolytisk sjukdom hos fostret. Antikroppar mot antigen inom Kell blodgrupp associeras med förhöjd risk för svår anemi och/eller fosterdöd. Vid tecken på detta är noggrann uppföljning av stor betydelse.

Undersökningar vid misstanke om samt vid konstaterad HDFN är: ultraljud (allra vanligast), navelsträngsprov, anti-D och/eller anti-K titrering, fosterhemoglobin, Coombs / antiglobulin test, fostervattenprov, test av fria antikroppar, gelkortsteknik och magnetisk resonanstomografi. (Hall & Avulakunta 2022; Luken, Folman, Lukens, Meekers, Lighthart, Schonewille, " " de Haas 2020; de Winter, Kaminski, Tjoa & Oepkes 2023).

Det finns inte något direkt botemedel mot HDFN. Olika behandlingar görs i olika länder samt beroende på om det handlar om svår, medelsvår eller mild HDFN. Det är viktigt att blodgruppering görs tidigt i graviditeten på alla gravida kvinnor. Vid misstanke om HDFN skall professionellt vårdteam konsulteras så fort som möjligt i graviditeten. Vid detta tillstånd bör man komma ihåg att det är två personer som behöver vård, både fostret och

mamman. Vanligen är prognosen god för HDFN om den upptäcks och behandlas snabbt och adekvat. (Hall & Avulakunta 2022).

Den allra vanligaste behandlingen är intrauterin transfusion, IUT; blodtransfusion inuti livmodern, till fostret. IUT gavs i 13% när orsaken var Rhesus och i 12,5% vid Kell-immunisering, enligt en studie om HDFN av de Winter m.fl. Behandling med venöst immunoglobulin, IVIG, förekommer som enskild behandling samt i kombination med IUT. Denna kombination användes enligt studien i 4,3% vid Kell immunisering och i 3,2% vid Rh immunisering. Den allra vanligaste kombinationsbehandlingen är IUT + IVIG + plasmaferes. Plasmaferes innebär att patientens plasma separeras från cellerna i blodet och ersätts med plasma från en blodgivare. Behandlingarna gavs i olika graviditetsveckor och i vissa fall även efter förlossningen. Vid ungefär 13% av graviditeter där Rh(D) eller Kell immunisering hade upptäckts, blev behandlingen en eller flera IUT. Tyvärr framkom i studien att IUT ledde till biverkningar som fetal hydrops (vätska ansamlas i vävnaderna, risk för död mycket hög) så mycket som 39,2% vid Kell- HDFN och 14,9% vid Rh -HDFN. (de Winter, Kaminski, Tjoa & Oepkes 2023).

### **7.3 En 15 års studie om erythrocyt- immunisering**

Sanchez-Duran, Higuera, Halajdian-Madrid m.fl. har gjort en studie som sträcker sig över 15 år, där fokus är på graviditeter med erythrocytimmunisering. De undersökte vilka antikroppar som orsakar anemi hos foster mellan åren 2002 - 2017. Det resulterade i en digger rapport som publicerades 2019. Utgående från 337 graviditeter där modern hade antikroppar fokuserades det på 259 graviditeter där kliniskt signifikanta antikroppar påträffades. De mest förekommande antikropparna var anti-D (53%) och anti-K (19%).

Graviditeterna klassades som högrisk för anemi hos fostret beroende på förekomst av kliniskt signifikanta antikroppar, icke kompatibilitet mellan mor och foster och titer över 1:16 eller all slags titer i samband med Kell blodgrupp. Vid högrisk graviditet följdes noggrant med MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) ultraljud av blodflöde i hjärnan hos fostret och antikroppstitering. Kvinnor med lågrisk graviditet gick

endast på rutinmässiga kontroller. Högt MoM (Multiples of the Median) värde på MCA-PSV, hydrops och om den första transfusionen skedde i tidiga graviditetsveckor är orsaker till att fostret tog skada. Hos den undersökningsgrupp som deltog i studien hade 15% Rh negativitet och 8% hade Kell positivitet. Av alla antikroppar som undersöktes i studien var 53% anti-D och 19% var anti-K. De antikroppar som räknades som kliniskt signifikanta antikroppar i studien är alla inom Rh, Kell systemet, Duffy systemet, Fya och MNS systemets S antigen. Till behandlingen hörde intrauterin transfusion, IUT, och fostrets tillstånd följdes noggrant med. Vanligen planerades att förlossningen skulle tidigareläggas. Vid graviditeter där transfusion getts som behandling planerades förlossningen mellan graviditetsvecka 35 och 37, beroende på IUT intervall och när den senaste transfusionen skett. I vissa fall planerades förlossningen till vecka 34.

Under studien samlades all data in anonymt i en elektronisk databas för senare analys. 401 kvinnor deltog från allra första början men p.g.a. olika orsaker valdes många bort och studien baserar sig på 259 graviditeter (med kliniskt signifikanta antikroppar). Förutom Rh anti-D antikroppar var den näst vanligaste anti-K, följt av anti-E och anti-c. i 19% av fallen fann man flera olika antikroppar hos den gravida. Hos 25,1% fanns mor-fosterkompatibilitet eller negativ foster antigen, de klassades som låg-riskgraviditeter. IUT transfusion var en behandlingsmetod som gavs åt 45 foster (13,4% av alla som deltog i studien och 23,2% av högrisk för anemi). Av dessa hade 86,7% av fostren anti-D antikroppar, 4,4% hade anti-c antikroppar och 4,4% hade anti-Kell antikroppar. (Det förekom även de som hade anti-E och anti-S antikroppar.) Behovet av att få en IUT var högst hos dem med anti-D antikroppar, följt av anti-c och anti-Kell antikroppar. I över hälften av fallen gavs fler än en IUT, 44,4% fick bara en IUT. Behandlingen med IUT kan ses som lyckad, överlevnadsprocenten efter en IUT var 96,7%. Övriga behandlingar som gavs var fototerapi, immunoglobulin, erytrocyt-transfusion och utbytestransfusion. Forskarna konstaterar att fostret har goda chanser att överleva om anemi hos fostret upptäcks tidigt, före hydrops utvecklas. Risken för HDFN kan uteslutas genom att ta reda på faderns fenotyp. I samband med anti-Kell immunisering är det speciellt effektivt, då det inkluderas inom rutinmässig graviditetsuppföljning i 53% av fallen. (Sanchez-Duran, Higuera, Halajdian-Madrid, Garcia, Bernabeu-Garcia, Mai, “ “ Carreras, 2019).

## 8 Blodgrupp Kell och dess påverkan vid blodtransfusioner

Eftersom antikropparna inom Kell blodgrupps-systemet är av klinisk betydelse vid blodtransfusioner är detta tema viktigt, samt även en del av syftet med denna studie. Respondenten har fått den uppfattningen att det finns en stor del vetenskaplig forskning som berör detta tema.

Antikroppar mot antigen inom Kell blodgrupp kan orsaka svåra hemolytiska reaktioner vid blodtransfusioner. Antikroppar inom Kell blodgrupp som i samband med blodtransfusioner har lett till komplikationer av olika svårighetsgrad inkluderar anti-K, anti-k, anti-Kpa och anti-Jsb. Förekomsten av anti-Ku hos patienter med Ko (K-noll) blod har lett till dödliga transfusionsreaktioner. De antikroppar som speciellt kan orsaka svåra hemolytiska transfusionsreaktioner är anti-K och anti-Ku. Mildare reaktioner orsakas ofta av anti-k, anti-Kpa, anti-Kpb, anti-Jsa och anti-Jsb. (Dean, 2005, s.45 - 48).

Angående Kell och blodtransfusioner är det värt att notera att Kell negativt blod börjades ges åt alla kvinnor i fertil ålder (under 45 år) år 2004 för att minska riskerna för HDFN vid kommande graviditeter. Blodtransfusion är en behandling som är vanlig och ibland livräddande. Men den medför tyvärr risker, exempelvis immunisering. Immunisering sker på grund av variationer i erythrocyternas antigener hos patienten och det donerade blodet (eller vid graviditet hos modern och fostret). Vid fråga om transfusioner är det som till stor del påverkar immuniseringen, antalet erythrocytenheter som transfunderats. Ju fler gånger en patient har fått blodtransfusioner samt om patienten är kvinna, ökar risken för immunisering. Övriga faktorer som kan öka risken är om patienten har tumörer, lymfoproliferativ sjukdom, leukemi eller diabetes mellitus. (Politou, Valsami, Dryllis, Christodoulaki, Cheropoulou, Pouliakis, “ “ Stamoulis, 2020).

Vissa sjukdomar leder till att patienten har ett ökat behov av blodtransfusioner. Exempel på sådana sjukdomar är hemoglobinopatier, till exempel sickle cell disease (SCD) och talassemi. I Spanien har en studie gjorts på alloimmunisering hos patienter med SCD. Transfusion av erythrocytenheter är en viktig del av behandlingen vid SCD, samt även viktig som förebyggande insats för att minska risken för primär och sekundär stroke. Globalt drabbas ca 300 000 nyfödda av den ärftliga sjukdomen SCD. Studien undersöker

immunisering på patienter i sjukhusvård och 87 patienter deltog i studien, de flesta barn, medelåldern var 3 år. Data till studien är hämtad mellan åren 2006 - 2019 från Spanish Tertiary Care National Reference Centre. Det som påvisas i studien är att Rh och Kell matchning bör göras innan blodtransfusioner åt patienter med SCD. Ytterligare kontroll av erythrocytantikroppar (Kidd, Duffy och S) bör göras till patienter som har påvisats immunisering. I 100% av fallen i studien förekom Rh och Kell matchning inför blodtransfusioner, och detta minskar förekomsten av immunisering med 5 - 14%. I studien hittades 16 antikroppar hos 11 patienter (12,6%). I över hälften av fallen var det antikroppar inom Rh och Kell, 54,6% (Rh: 27,3% och Kell 18,2%). Övriga antikroppar som påträffades var Fya, Kpa och MNS. Risken för immunisering är högre hos patienter som behövt fler blodtransfusioner (inklusive patienter som får transfusionsreaktioner) samt hos patienter som har underliggande inflammationer och svårare grad av sjukdom. (Regalado-Artamendi, Perez-Corral, Garcia-Morin, Cela, Belendez, Bardón-Cancho, “ “ Anguita, 2020).

Patienter med sjukdomen thalassemi har risk för att utveckla erythrocytimmunisering då behandlingen av sjukdomen oftast inkluderar upprepade blodtransfusioner. Att kontrollera blodets kompatibilitet, inför blodtransfusion, angående antigen inom Rh, Kell, Kidd och Duffy blodgruppssystemen har visats minimera riskerna med immunisering. En studie i Indien har gjorts för att göra en data-bas över förekomsten av typat blod mot de antigen som just nämnts, till nytta för transfusionsmedicin åt multitransfunderade patienter med thalassemi. Genom att analysera antigen profil på prov från 500 personer som regelbundet ger blod, skapades en data-bas med 193 donatorer som har perfekt kompatibelt blod när det gäller antigen inom Rh, Kell, Duffy och Kidd. Kell och Kidd antigen undersöktes speciellt för 15 patienter som tidigare blivit immuniserade. För patienter som inte blivit immuniserade skapades en data-bas åt 84 patienter, där det fanns 405 donatorer med Rh, Duffy, Kell och Kidd kompatibelt blod. Blodtransfusioner är en vanlig del av behandlingen till patienter med anemi, thalassemi, sickle cell sjukdom och andra hematologiska sjukdomar samt vid maligniteter. Om det donerade blodet är serologiskt inkompatibelt ökas risken för komplikationer i samband med kommande transfusioner, och risken för direkt och fördröjd hemolytisk transfusionreaktion ökar. I resultatet av denna undersökning framkommer att 94% av alla bloddonatorer som deltog hade RhD positivt blod (det vanligaste antigen inom Rh var e antigen, 99,4%). Av Kell fenotyperna var K-k+ vanligaste, 99,6% av bloddonatorerna hade den fenotypen. K+k+ fenotypen förekom

mindre i denna studie än i liknande studier. K och k antigen påvisades hos 84 patienter med thalassemi. Forskarna påpekar att risken för immunisering minskas avsevärt även om man tar i beaktande endast de antigen som finns inom Rh, Kell, Duffy och Kidd (förutom ABO). (Kulkarni, Choudhary, Gorgi, Sharma & Madkaikar, 2020).

## 9 Kritisk granskning

Genom att kritiskt granska studien kan respondenten se om resultatet är tillförlitligt och trovärdigt, enligt Larssons kvalitetskriterier. (Larsson, 2021, s. 164). Respondenten anser att den teoretiska bakgrunden och tidigare forskning ger en djupare förståelse av ämnet och att syftet med studien har nåtts och frågeställningarna besvarats.

### 9.1 Kritisk granskning genom perspektivmedvetenhet

Enligt Larsson är fakta alltid perspektivberoende. Då man börjar planera en studie har man en förförståelse för ämnet som skall tolkas. Förförståelsen utvecklas och förändras hela tiden under tolkningsprocessen. En förklaring av sin förförståelse är ett kvalitetskrav och det finns olika sätt att förklara förförståelsen. Ett sätt är att redogöra för de egna personliga erfarenheter som är relevanta och har bidragit till respondentens förförståelse av forskningsämnet (Larsson, 2021, s. 165 - 166). Respondenten valde att göra denna studie om blodgrupp Kell för hon ville lära sig mer om ämnet, som stöd för hennes framtida yrke som bioanalytiker inom klinisk laboratorieverksamhet. Kunskap om blodgrupper och deras påverkan vid graviditeter och vid blodtransfusioner, och även kunskap om ovanliga blodgrupper är värdefull. Det är viktigt att ämnet lyfts fram och studeras.

Ämnen som inkluderats i kapitlet den teoretiska bakgrunden gav en bred grund inför att mer detaljerat och djupare studera studiens huvudtema, genom att söka, analysera och tolka vetenskaplig forskning om blodgrupp Kell. Respondenten anser att syftet avgjort vilka ämnen som tagits med i kapitlet den teoretiska bakgrunden samt vilka studier som

analyserats och presenterats i examensarbetet. Metoden litteraturstudie har lämpat sig bra som dataanalysmetod. Tack vare att respondenten sett likheter och teman samt presenterat den tidigare forskningen enligt dessa, har studien en strukturerad helhet. Enligt respondenten har forskningsfrågorna blivit besvarade och studiens tillförlitlighet är garanterad. Validitet innebär att undersökningen mäter det som forskaren vill mäta. Validiteten styrks ytterligare av att respondenten kan se ett samband mellan teori och praktik. God reliabilitet betyder att rätt mätinstrument har använts i studien. Respondenten anser att reliabiliteten är säkerställd då metoden litteraturstudie var en passande datainsamlingsmetod och gav innehållsrika data och svarar på forskningsfrågorna.

## 9.2 Etiskt värde

Det är av stor betydelse att en vetenskaplig undersökning uppvisar god etik. Etiskt värde betyder att informanternas identitet skyddas i sökandet efter ny kunskap. Ett vanligt sätt att följa detta är att respektera anonymiteten i fråga om individer, platser och institutioner. För att nå sanningsenliga resultat bör forskaren undvika förhastade slutsatser. Det största felet en forskare kan göra är att ljuga, då kan i värsta fall forskningsresultatet utnyttjas fel. En god etik innebär att forskaren inte förvränger eller döljer resultat i studien. Studerande och doktorander som är i behov av handledare är i ett särskilt utsatt läge för att låta handledarens åsikter påverka resultatet. (Larsson, 2021, s. 171 – 172; Läkarförbundet, 2021). Respondenten har haft forskningsetiska aspekter i åtanke genom examensarbetsprocessen. För att undvika förhastade slutsatser har respondenten noggrant studerat ämnet och sökt olika källor som ger samma information, till exempel flera vetenskapliga studier som visar på liknande resultat.



### 9.3 Det pragmatiska kriteriet

Det pragmatiska kriteriet är ett validitetskriterie för resultatet. I detta kriterium poängterar Larsson användningen av forskningsresultat, vad resultaten har för betydelse i verkligheten. Då forskningsresultat används i praktiken uppstår en förbättring av förståelsen, kommunikationen och tolkningen människor emellan. (Larsson, 2021, s. 185 - 186).

Denna studie innebär att information om blodgrupp Kell lyfts fram och sammanställs till en bred helhet. Resultatet kommer att kunna användas som utgångspunkt vid studier och skolningstillfällen. Denna studie kommer som sådan att publiceras på en data-bas, så den blir lätt tillgänglig och alla intresserade får ta del av resultatet. I och med att respondenten har begränsat källorna till att vara max 7 år gamla innebär det att inga föråldrade kunskaper har presenterats. Respondenten skulle dock helst ha velat vara ännu mer sträng i anseende till källornas ålder. Det skulle dock ha inneburit att många källor skulle ha exkluderats endast p.g.a. publiceringsårtal, trots att de gav betydelsefull information.

## 10 Resultatanalys och diskussion

Syftet med denna litteraturstudie var att beskriva blodgrupp Kell och dess påverkan vid graviditet och vid blodtransfusioner. Ämnet för studien uppkom efter att respondenten blivit intresserad av att lära sig mer om ovanliga blodgrupper och vad de har för betydelse. Under examensarbetsprocessen har respondenten haft som målsättning att besvara studiens frågeställningar:

1. Hur kan blodgrupp Kell påverka vid graviditeter? och
2. Vilken påverkan kan blodgrupp Kell ha vid blodtransfusioner?

För att nå svaret på forskningsfrågorna använde sig respondenten av metoden litteraturstudie, där tidigare forskning samlats in och analyserades. Vetenskaplig forskning söktes i elektroniska databaser. En del av sök-kriterierna var att artiklarna inte skulle vara

för gamla och att de skall anknyta till temat. Respondenten anser att det fanns en del utmaningar med att hitta vetenskaplig forskning om blodgrupp Kell. Därför valdes att först söka artiklar inom 10 år tillbaka, för att få en bredd på sökningen. Dock, de studier som inkluderades var max 7 år gamla. Även orsaken till att studier om förekomsten av blodgrupp Kell inkluderades var p.g.a. vissa utmaningar med att hitta vetenskapliga studier som berör examensarbetets huvudtema.

Respondenten anser att litteraturstudie som metod lämpade sig väl för studiens syfte. I och med att målet var att söka och sammanställa vetenskaplig information om blodgrupp Kell, lämpade sig litteraturstudie som hand i handske som forskningsmetod. Det fanns inte behov i denna studie av annan insamling av data till exempel genom intervjuer eller enkät.

Studien visar på att blodgrupp Kell har stor betydelse inom vården vid graviditet och i samband med blodtransfusioner. Blodgrupp Kell utgör utan tvekan en faktor som bör tas i beaktande. Analyser som görs på kliniska laboratorier, i samband med graviditet och blodtransfusioner bör göras noggrant och korrekt. Personalen behöver ha god kunskap om hur man går till väga om erythrocytantikroppar påvisas. I och med att denna studie publiceras elektroniskt så att alla kan ta del av den, innebär det att studien för med sig nytta i verkligheten. Respondenten är därför av den åsikten att studien har en betydelse och nytta, enligt det pragmatiska kriteriet, som behandlats i kapitlet kritisk granskning.

Den del av resultatet som var överraskande var att Kell immunisering är så pass vanlig, trots att det oftast talas om blodgrupps-systemen ABO och Rh. Och när det kommer till risker med erythrocyttimmunisering under graviditet är det allmänt känt att Rh faktorn är den som man bör ha koll på. Respondenten anser att informationen bör lyftas om att även Kell är en viktig faktor och utgör en risk vid graviditeter. Studiens resultat presenterar information om examensarbetets huvudtema: Blodgrupp Kell och dess påverkan vid blodtransfusioner och vid graviditet. Ytterligare ett ämne som lyfts fram i studiens resultat är förekomsten av blodgrupp Kell. Trots att det temat inte berör huvudtemat och syftet med studien, har respondenten valt att presentera det också, på grund av att det överraskade att Kell immunisering är så pass vanlig.

Ämnet ovanliga blodgrupper har blivit mer och mer intressant för respondenten under examensarbetsprocessen. Jag ser fram emot att se ny forskning inom området i framtiden, speciellt intressant skulle det vara att veta förekomsten av de olika Kell fenotyperna inom Finland.

Examensarbetsprocessen påbörjades i början av år 2023 och fortsatte under vårterminen och höstterminen 2023. Respondenten har som blivande bioanalytiker fått en betydelsefull erfarenhet och nya kunskaper för sitt framtida yrke. Tack vare att respondenten gjort denna studie kommer hon som bioanalytiker kunna ge information om blodgrupp Kell och dess påverkan vid blodtransfusioner och vid graviditet, åt blivande kollegor, patienter, anhöriga och andra intresserade.

## Litteraturförteckning

Ahmed, R & Gorski, S. (2023). *Kell antigen system types & function*. Hämtat från <https://study.com/academy/lesson/kell-antigen-system.html>

Allen FH, Krabbe SM, Corcoran PA. (1961). *A new fenotype (MvLeod) in the Kell blood-group system" Vox Sanguinis*. Wiley Online Library. The International Journal of Transfusion Medicine. Hämtat 21.8.2023 från <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1423-0410.1961.tb03203.x>

Dean, Laura. (2005). Bethesda (MD): National Centre for Biotechnology Information (US) *Blood Groups and Red Cell Antigens*  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/pdf/Bookshelf\\_NBK2261.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/pdf/Bookshelf_NBK2261.pdf)  
Hämtat 20.9.2023 från National library of medicine  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2271/>

Felimban, R I, Sumeda, S M. (2021). Distribution of Kell antigens K, k, Kpa and Kpb among blood donors in Jeddah city of Western Saudi Arabia.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349461/>  
[https://journals.lww.com/ajts/fulltext/2021/15010/distribution\\_of\\_kell\\_antigens\\_k,\\_k,\\_k\\_pa,\\_and\\_kpb.12.aspx](https://journals.lww.com/ajts/fulltext/2021/15010/distribution_of_kell_antigens_k,_k,_k_pa,_and_kpb.12.aspx)

Forsberg, C., & Wengström, Y. (2016). Att göra systematiska litteraturstudier: Värdering, analys och presentationer av omvårdnadsforskning (4. uppl. ed.). Stockholm: Natur & Kultur.

Gustavsen A, Njerve I, Sitras V, Haugen G, Tollofsrud P A & Akkök C A. (2020). *En ung kvinne med transfusionutløst svangerskapskomplikasjon*. Hämtat från (på norska) <https://tidsskriftet.no/2019/12/noe-laere-av/en-ung-kvinne-med-transfusjonsutlost-svangerskapskomplikasjon>

På engelska: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948214/>

Hall, Victoria, Avulakunta I D. (2022). NIH National Library of Medicine. *Hemolytic diseases of the newborn*. Hämtat från: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557423>

Hansdotter, Åsa. (2020). Medicinska fakulteten, Lunds universitet. Hämtat 30.9.2023 från <https://medicin.lu.se/artikel/ett-pusslande-med-sallsynta-blodgrupper/>

Kanchan, T, Krishan, K. (2016). *Blood Group Kell System*. Indien: Elsevier.  
Hämtat från: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/blood-group-kell-system>

Kjellander, C. (2022). *Anemi, hemolytisk*. Internetmedicin. Hämtat 18.8.2023 från <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/anemi-hemolytisk/>

Koivusalo Leena, Sainio Susanna, Sareneva Susanna. (2021). *Handbok för blodprodukter 2021*. Röda korset, Blodtjänst. Libris Oy.

Kulkarni, Choudhary, Gorgi, Sharma & Madkaikar. (2020). *Red cell antigen phenotypes in blood donors & thalassemia patients for creation of red cell antigen-matched inventory*. [https://journals.lww.com/ijmr/Fulltext/2020/52030/Red\\_cell\\_antigen\\_phenotypes\\_in\\_blood\\_donors\\_.11.aspx](https://journals.lww.com/ijmr/Fulltext/2020/52030/Red_cell_antigen_phenotypes_in_blood_donors_.11.aspx)

Hämtat från <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107487/>

Larsson, Staffan. (2021). *Om kvalitetskriterier i kvalitativa studier*. Libris.

Lin, G.Y, Du X L, Shan J J, Zhang Y N, Zhang Y Q & Wang Q H. (2017). *MNS, Duffy, and Kell blood groups among the Uygur population of Xinjiang, China*.

<http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2017/vol16-1/pdf/gmr-16-01-gmr.16019176.pdf>

Hämtat från: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301670/>

Luken J S, Folman C C, Lukens M V, Meekers J H, Ligthart P C, Schonewille H, Zwaginga J J, Janssen M P, van der Schoot C E, van der Bom & de Haas M. (2021). *Reduction of anti-K-mediated hemolytic disease of newborns after the introduction of a matched transfusion policy: A nation-wide policy change evaluation study in the Netherlands*. Hämtat från:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7986406/>

Läkarförbundet. (2021). *Etiska principer i klinisk forskning*. Hämtat från

<https://www.laakariliitto.fi/lakaretik/utbildning-och-forskning/etiska-principer-i-klinisk-forskning/>

Oud, Evers, de Haas, Vooght, van de Kerkhof, Som, Pequeriaux, Hudig, Albersen, van der Bom & Zwaginga. (2021). *The effect of extended c, E, and K matching in females under 45 years of age on the incidence of transfusion-induced red blood cell alloimmunisation*.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17697>

Hämtat från <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34346067/>

Politou M, Valsami S, Dryllis G, Christodoulaki M, Cheropoulou C, Pouliakis A, Baka A & Stamoulis K. (2020). *Retrospective Study on Prevalence, Specificity, Sex, and Age Distribution of Alloimmunization in Two General Hospitals in Athens*.

[https://jag.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH\\_37\\_3\\_154\\_166.pdf](https://jag.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH_37_3_154_166.pdf)

Hämtat från: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319278/>

Raed I F & Sumeda S M. (2021). *Distribution of Kell antigens K, k, Kpa and Kpb among blood donors in Jeddah city of Western Saudi Arabia.*

[https://journals.lww.com/ajts/fulltext/2021/15010/distribution\\_of\\_kell\\_antigens\\_k\\_k\\_k\\_pa\\_and\\_kpb.12.aspx](https://journals.lww.com/ajts/fulltext/2021/15010/distribution_of_kell_antigens_k_k_k_pa_and_kpb.12.aspx)

Hämtad från <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349461/>

Regalado-Artamendi, Perez-Corral, Garcia-Morin, Cela, Belendez, Bardón-Cancho, Perez-Rus, Perez-Sanchez, Pascual, Monsalvo, Falero, Diez-Martin & Anguita. (2020). *Complete RH and Kell matching related to low alloimmunisation risk in sickle cell disease: prevalence and risk factors of alloimmunisation in a Spanish Tertiary Care National Reference Centre*

<https://www.bloodtransfusion.it/bt/article/view/74/71>

Hämtad från <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085598/>

Ristovska E, Bojadjieva T M, Velkova E, Dimceva A H, Todorovski B, Tashkovska M, Rastvorceva R G & Bosevski M. (2022). *Rare blood groups in ABO, Rh, Kell- systems - biological and clinical significance.*

<https://sciendo.com/article/10.2478/prilozi-2022-0021>

Hämtad från: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35843921/>

Röda Korset, Blodtjänst. (2023). *Blodtransfusioner.* Hämtat 15.9.2023 från:

<https://www.veripalvelu.fi/sv/for-proffs/blodtransfusion/>

Sanchez-Duran M A, Higuera M T, Halajdian-Madrid C, Garcia M A, Bernabeu-Garcia A, Maiz N, Nogues N & Carreras E. (2019). *Management and outcome of pregnancies in women with red cell isoimmunization: a 15-year observational study from tertiary care university hospital.*

<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2525->

[y](https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2525-)

Hämtad från: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615430/>

SPR Suomen punainen risti, Finlands röda kors. *Blodtransfusion*. Hämtat 15.9.2023 från:  
<https://www.veripalvelu.fi/sv/for-proffs/blodtransfusion/>

Veripalvelu, SPR. (2023). *Tutkimusohjekirja*. Hämtat 15.9.2023  
från:<https://www.veripalvelu.fi/tutkimusohjekirja/>

Veripalvelu. Röda korset Blodtjänst. (2023). *Transfusionsmedicinska laboratorieundersökningar*. Hämtat 15.9.2023 från:  
<https://www.veripalvelu.fi/sv/for-proffs/laboratorietjanster/transfusionsmedicinska-laboratorieundersokningar/>

Vetenskapsrådet. (2022). *Etik i forskningen*. Hämtat från  
<https://www.vr.se/uppdrag/etik/etik-i-forskningen.html>

de Winter Derek, Allysen Kaminski, May Lee Tjoa & Dick Oepkes. (2023). *Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape*. <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-05329-z>

Hämtat 28.8.2023 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9824959/>