

นิพนธ์ต้นฉบับ

รายงานโรคเม็ดเลือดแดงแตกในทารกแรกคลอดที่มีสาเหตุจาก Anti-c และ Anti-E

เรืองรอง ชีพสัตยากร, ลัดดา ฟองสัณติย์กุล*, สมพร โชตินฤมล** และ วัชรวิ ตันติประภา**

ภาควิชาพยาธิวิทยา, *ธนาคารเลือด, **ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50200

บทคัดย่อ: รายงานโรคเม็ดเลือดแดงแตกในทารกแรกคลอด (HDN) 1 รายที่มีสาเหตุจาก anti-c และ anti-E ผู้ป่วยทารกเพศหญิงหมู่เลือด O, R_1R_2 กำเนิดจากมารดาที่มีหมู่เลือด O, R_1R_1 มารดาถูกกระตุ้นให้สร้าง anti-c และ anti-E จากการตั้งครรภ์ครั้งก่อนและอาจเกิดจากการได้รับเลือดจำนวน 10 ยูนิต ไม่พบ anti-cE(Rh27) ในซีรัมของมารดาจากการทำ adsorption กับ R_r cell and r_r cell ทารกมีอาการตัวเหลืองในวันแรก การตรวจ direct anti-globulin test ให้ผล 3^+ และ eluate จากเม็ดเลือดแดงของทารกพบ anti-c และ anti-E ซึ่งตรงกับผลการตรวจหาแอนติบอดีในซีรัมของมารดา เมื่อทารกอายุ 3 วันทารกมีอาการซีดและเหลืองมาก (hematocrit 28%, total bilirubin 24.42 mg/dL) การรักษาด้วย phototherapy ไม่สามารถลดระดับบิลิรูบินได้ จำเป็นต้องทำ exchange transfusion หลังจากทำ exchange transfusion ด้วย packed red cells หมู่ O, R_1R_1 จำนวน 350 mL รวมกับ fresh frozen plasma หมู่ O จำนวน 150 mL ระดับบิลิรูบินลดลง ทารกมีอาการดีขึ้นในวันที่ 4 (hematocrit 54%, total bilirubin 11.1 mg/dL) และสามารถออกจากโรงพยาบาลได้เมื่ออายุ 5 วัน โดยปราศจากภาวะแทรกซ้อน ได้ติดตามผู้ป่วยเมื่ออายุ 4 เดือน พบว่าสบายดีไม่พบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท

Key Words : ● HDN ● Anti-c ● Anti-E

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2544;11:11-20.

โรคเม็ดเลือดแดงแตกในทารกแรกคลอด (hemolytic disease of the newborn หรือ HDN) เกิดจาก IgG antibodies ของมารดาผ่านรก มาจับกับแอนติเจนที่จำเพาะบนเม็ดเลือดแดงของทารก ยังผลให้มีการทำลายเม็ดเลือดแดงของทารก ทำให้ทารกมีอาการซีด เหลือง

หรือเสียชีวิตในครรภ์¹ ความรุนแรงขึ้นกับปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี ภาวะ HDN ที่เกิดจากแอนติบอดีในระบบ Rh ส่วนใหญ่เกิดจาก Rh D เนื่องจากแอนติเจน D สามารถกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีได้มากที่สุด รองลงมาคือแอนติเจน c และ E^{2,3} การกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีนี้เกิดจากการที่มารดาเคยได้รับเลือดหรือการตั้งครรภ์มาก่อน ภาวะ HDN ที่เกิดจากแอนติบอดีในระบบ Rh ชนิดอื่น เช่น anti-c, anti-Ce, anti-C^w, anti-E, anti-e และ anti-G พบได้ไม่บ่อย^{4,12} ได้

ได้รับต้นฉบับ 29 กุมภาพันธ์ 2544 และให้ตีพิมพ์ 11 มีนาคม 2544

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.เรืองรอง ชีพสัตยากร ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

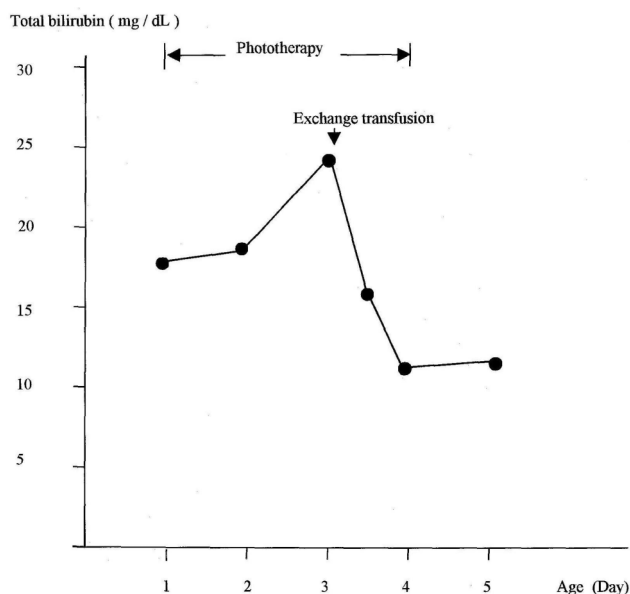
มีรายงานภาวะ HDN ที่เกิดจาก anti-D, anti-C, anti-e, anti-Ce และ anti-E ในคนไทย^{6,8,9,10,13} ส่วนภาวะ HDN ที่มีสาเหตุจาก anti-c และ anti-E พบได้น้อยมาก และพบเป็นรายแรกของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จึงได้รวบรวมข้อมูลนำเสนอเป็นรายงาน

รายงานผู้ป่วย

ทารกแรกคลอดเพศหญิง คลอดที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งในจังหวัดเชียงใหม่ บิดาและมารดาเป็นคนไทย มารดาอายุ 33 ปี ตั้งครรภ์ครั้งนี้เป็นครั้งที่ 4 เคยทำแท้ง 3 ครั้ง ครั้งแรกทำแท้งเมื่ออายุครรภ์ได้ 2 เดือน 10 ปีที่แล้ว ครั้งที่ 2 ทำแท้งเมื่ออายุครรภ์ได้ 2 เดือน 6 ปีที่แล้ว ครั้งที่ 3 ทำแท้งเมื่ออายุครรภ์ได้ 2 เดือน 4 ปีที่แล้วและครั้งสุดท้ายได้รับการชูดมดลูก และ 2 ปีก่อนการตั้งครรภ์ครั้งนี้ป่วยเป็นโรคไข้เลือดออก ทำให้ได้รับเกร็ดเลือดจำนวน 10 ยูนิต การตั้งครรภ์ครั้งนี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ โดยได้ทำ ultrasound เมื่ออายุครรภ์ได้ 25 สัปดาห์ พบว่าทารกในครรภ์ปกติ

ทารกคลอดครบกำหนดเมื่อมารดาอายุครรภ์ได้ 38 สัปดาห์ คลอดโดยวิธีผ่าตัดออกทางหน้าท้อง ทารกแรกคลอดมีน้ำหนัก 2,790 กรัม apgar score 1 นาที = 10.5 นาที = 10 ตรวจ

ร่างกายไม่พบสิ่งผิดปกติ เมื่อทารกอายุได้ 22 ชั่วโมง ตรวจร่างกายพบว่าทารกซีด เหลือง ตับ ม้ามไม่โต complete blood count (CBC) : hemoglobin 10.8 g/dL hematocrit 33% white blood cells 10,800/ μ L neutrophil 68% lymphocyte 31% monocyte 1% platelets 240,000/ μ L, total bilirubin = 17.5 mg/dL, direct antiglobulin test (DAT) = 4⁺, indirect antiglobulin test (IAT) = 2⁺ glucose - 6 - phosphate dehydrogenase (G6PD) ปกติ (ตารางที่ 1 และรูปที่ 1) ทารกได้รับการรักษาด้วย



รูปที่ 1 The total bilirubin level in the newborn

ตารางที่ 1 Laboratory data after delivery

Age (day)	Hct (%)	DAT	IAT	Bilirubin (mg/dL)		G6PD	Treatment
				Total	Direct		
1	33	4+	2+	17.5		Normal	On phototherapy
2				18.5			On phototherapy
3	28	3+	3+	24.42	3.03		Exchange transfusion
	49			15.94	1.78		On phototherapy
4	54			11.1			Off phototherapy
5	58			11.44	0.84		

phototherapy แต่ทารกมีอาการเหลืองมากขึ้น total bilirubin 18.5 mg/dL จึงได้ส่งมารักษาต่อที่คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารคามเชียงใหม่

วัสดุและวิธีการ

วัสดุ

1. ตัวอย่างเลือด clotted blood ของทารกจำนวน 1 mL และตัวอย่างเลือด clotted blood ของบิดาและมารดาของทารกจำนวน 10 mL
2. Anti-A, anti-B and anti-AB murine monoclonal blend (ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย)
3. Anti-CDE, anti-C, anti-E, anti-c, anti-e monospecific antibodies (DiaMed, Switzerland) และ anti-D monospecific antibody (Bioscot, United Kingdom)
4. Anti-human globulin; polyspecific, anti-IgG and anti-C3d (DiaMed, Switzerland)
5. Monospecific Coombs gel card; IgG, IgA, IgM, C3c and C3d (DiaMed, Switzerland)
6. Screening cells และ panel cells (ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย Lot No. 43090 และ 44020)
7. Diethyl ether (J.T. Baker, USA)
8. Dithiothreitol (Sigma, USA)

วิธีการ

1. ตรวจหมู่เลือด ABO และ Rh ของทารก บิดา และมารดาของทารก^{14,15}
2. นำเม็ดเลือดแดงของทารกมาทดสอบ DAT โดยใช้ anti-human globulin; polyspecific, anti-IgG and anti-C3d ด้วยวิธีมาตรฐานในหลอดทดลอง¹⁶ และทดสอบ DAT โดยใช้ monospecific Coombs gel card ; IgG, IgA, IgM, C3c and C3d ด้วยวิธีเจล¹⁷

3. ตรวจ antibody screening¹⁸ ในซีรัมของมารดา เพื่อตรวจหา unexpected antibodies หาก antibody screening ให้ผลบวก ทำ antibody identification เพื่อตรวจแยกชนิดของแอนติบอดีและทำ antibody titration¹⁹ เพื่อประเมินความแรงของแอนติบอดี

4. นำซีรัมของมารดามาทดสอบกับเซลล์เม็ดเลือดแดงของบิดาของทารกด้วยวิธี IAT
5. ตรวจ antibody screening ในซีรัมของทารก
6. ทำ ether elution²⁰ จากเม็ดเลือดแดงของทารก นำ eluate มาตรวจแยกชนิดของแอนติบอดี และทดสอบ eluate กับ dithiothreitol (DTT)²¹ และทำ antibody titration เพื่อประเมินความแรงของแอนติบอดี
7. การทดสอบเพื่อตรวจหา anti-cE (Rh27) ในซีรัมของมารดา

นำ R_r (CDE/cde) cell และ rr (cde/cde) cell มาทำ adsorption²² กับซีรัมของมารดาเพื่อ remove anti-c และ anti-E^{23,24} จากนั้นตรวจหา anti-cE ใน adsorbed serum ทำ ether elution จาก R_r cell นำ eluate มาตรวจแยกชนิดของแอนติบอดี

ผลการศึกษา

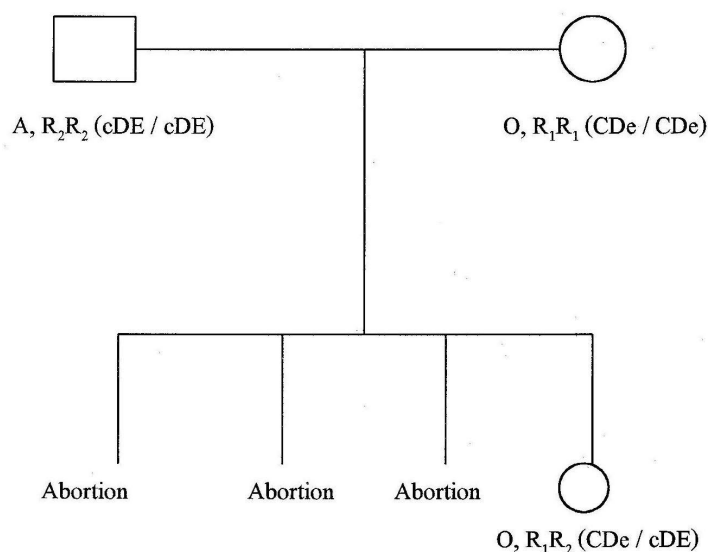
ผลการตรวจหมู่เลือดระบบ ABO และ Rh ของทารก บิดาและมารดาของทารก พบว่า

ทารก มีหมู่เลือด O, R₁R₂ (CDe/cDe)

บิดา มีหมู่เลือด A, R₂R₂ (cDE/cDE)

มารดา มีหมู่เลือด O, R₁R₁ (CDe/CDe) (รูปที่ 2)

Antibody screening ในซีรัมของมารดา (screening cells lot no. 43090) พบว่าให้ผล 3⁺ กับ R₂r (cDE/cde) cell ให้ผลลบกับ R₁R₁ cell และให้ผล 4⁺ กับเซลล์เม็ดเลือดแดงของบิดาของทารก antibody identification ในซีรัมของมารดา พบเป็น anti-c และ anti-E titer และ score ของ anti-c และ anti-E ใน



บอดี้ ที่เคลือบบนเม็ดเลือดแดงของทารก โดยการทำให้ ether elution พบเป็น anti-c และ anti-E titer และ score ของ anti-c และ anti-E ใน eluate โดยการทำให้ปฏิกิริยากับ R_2R_2 cell, R_1R_2 cell, R_1r cell, R_1R_z cell และ R_1R_1 cell ที่ antiglobulin test แสดงไว้ในตารางที่ 2 นำ eluate ไปทดสอบกับ DTT พบว่า anti-c และ anti-E ใน eluate ไม่ถูกทำลายด้วย DTT

การทดสอบเพื่อตรวจหา anti-cE

รูปที่ 2 The ABO and Rh genotypes of the members of the family ในซีรัมของมารดา โดยนำ R_1r cell และ rr cell มา adsorb กับซีรัมของ

ซีรัมของมารดา โดยการทำให้ปฏิกิริยากับ R_2R_2 cell, R_1R_2 cell, R_1r (CDe/cde) cell, R_1R_z (CDe/CDE) cell และ R_1R_1 cell ที่ antiglobulin test แสดงไว้ในตารางที่ 2 ผลการตรวจเลือดทารกพบว่า DAT = 3^+ เมื่อใช้ polyspecific, anti-IgG and anti-C3d โดยวิธีมาตรฐานในหลอดทดลอง DAT = 4^+ เมื่อใช้ IgG monospecific Coombs gel card และให้ผลลบกับ IgA, IgM, C3c and C3d monospecific Coombs gel card IAT ในซีรัมของทารก = 3^+ กับ R_1r cell และให้ผลลบกับ R_1R_1 cell ได้ตรวจหาชนิดของแอนติ

มารดาเพื่อ remove anti-c และ anti-E จนกระทั่ง R_1r cell และ rr cell ไม่ทำปฏิกิริยากับ adsorbed serum จากนั้นตรวจหา anti-cE ใน adsorbed serum โดยนำ R_2R_2 cell และ R_1r cell มาทำปฏิกิริยากับ adsorbed serum พบว่า R_2R_2 cell และ R_1r cell ไม่ทำปฏิกิริยากับ adsorbed serum แสดงว่าไม่พบ anti-cE ในซีรัมของมารดา จากนั้นทำ ether elution จาก R_1r cell นำ eluate มาตรวจแยกชนิดของแอนติบอดีพบ anti-c และ anti-E

เมื่อทารกอายุ 3 วัน พบว่าทารกซีดและเหลืองมาก

ตารางที่ 2 Serological reactions of anti-c and anti-E in the maternal serum and in the eluate

Cell type	Maternal serum		Eluate	
	Titer (AGT)	Score	Titer (AGT)	Score
R_2R_2 (cDE/cDE)	256	72	128	67
R_1R_2 (CDe/cDE)	64	62	64	63
R_1r (CDe/cde)	64	53	64	58
R_1R_z (CDe/CDE)	8	38	8	34
R_1R_1 (CDe/CDe)	0	0	0	0

AGT = antiglobulin test

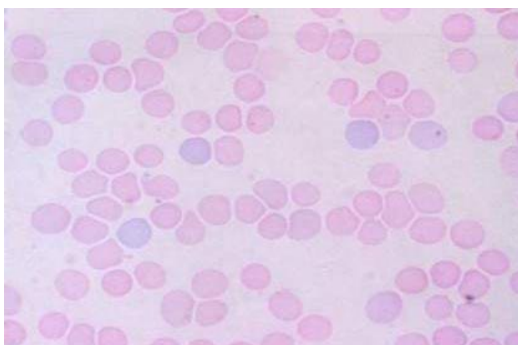
ขึ้น CBC : hemoglobin 10 g/dL hematocrit 28 % white blood cells 8,800/ μ L neutrophil 74% lymphocyte 24% monocyte 2% platelets 316,000/ μ L peripheral blood smear พบ microspherocyte และ polychromasia (รูปที่ 3) total bilirubin 24.42 mg/dL, direct bilirubin 3.03 mg/dL จึงได้ทำ exchange transfusion ด้วย packed red cells หมู่ O, R₁R₁ ซึ่งมีอายุ 1 วัน จำนวน 350 mL รวมกับ fresh frozen plasma หมู่ O จำนวน 150 mL หลังการทำ exchange transfusion พบว่า hematocrit 49%, total bilirubin 15.94 mg/dL, direct bilirubin 1.78 mg/dL ทารกได้รับการรักษาต่อด้วย phototherapy เมื่อทารกอายุได้ 4 วัน อาการเหลืองลดลงมาก total bilirubin 11.1 mg/dL จึงได้งด phototherapy ทารกอาการดีขึ้น สามารถออกจากโรงพยาบาลได้เมื่ออายุ 5 วัน โดยปราศจากภาวะแทรกซ้อน

การติดตามผู้ป่วยเมื่ออายุ 4 เดือน CBC : hemoglobin 12.8 g/dL hematocrit 39% white blood cells 9,800 / μ L neutrophil 13% lymphocyte 84% monocyte 2% eosinophil 1% absolute neutrophil 1,274/ μ L, DAT : negative, IAT : negative (screening cells lot no. 44020), anti-HIV : negative ผู้ป่วยสบายดี ไม่ชีด ตับม้ามไม่โต ไม่มีประวัติการรับประทานยา แต่พบว่า absolute neutro-

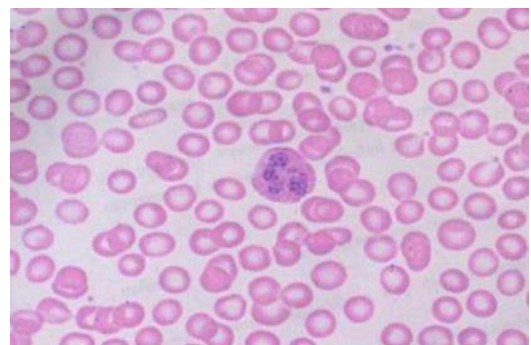
phil < 1,500/ μ L ได้ตรวจ CBC ซ้ำเมื่อ 1 สัปดาห์ถัดมา hemoglobin 12.6 g/dL hematocrit 35.7% white blood cells 8,660/ μ L neutrophil 20% lymphocyte 71% monocyte 6% eosinophil 3% platelets 432,000/ μ L absolute neutrophil 1,732/ μ L (รูปที่ 4) พบว่าจำนวนของ absolute neutrophil เพิ่มขึ้นเองโดยไม่ได้รับการรักษา แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะ transient neutropenia ซึ่งอาจเกิดจาก viral infection โดยไม่แสดงอาการ ผู้ป่วยสบายดี ไม่พบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท

วิจารณ์

อาการเหลืองในทารกแรกคลอดเกิดจาก การทำงานของอวัยวะภายในร่างกายของทารกยังไม่สมบูรณ์ เอนไซม์ในตับไม่สามารถเปลี่ยน unconjugated bilirubin เป็น conjugated bilirubin เพื่อขับออกจากร่างกาย ทำให้ unconjugated bilirubin หรือ indirect bilirubin ไปสะสมที่ผิวหนังทำให้ทารกเหลือง ตามปกติทารกมีระดับ indirect bilirubin ในสายสะดือ 1-3 mg/dL เมื่อแรกคลอดและเพิ่มขึ้นจนตรวจพบว่าเหลืองเมื่ออายุ 2-3 วัน โดยมีอัตราการเพิ่มขึ้นของ indirect bilirubin น้อยกว่า 5 mg/dL/24 hr และมีระดับ indirect bilirubin สูงสุด 5-6 mg/dL เมื่ออายุ 2-4 วัน หลังจากนั้น indirect bilirubin จะลดลงน้อยกว่า 2 mg/dL



รูปที่ 3 Peripheral blood smear of the baby at the age of 3 days



รูปที่ 4 Peripheral blood smear of the baby at the age of 4 months

เมื่ออายุ 5-7 วัน อาการเหลืองที่เกิดขึ้นตามปกตินี้เรียกว่า physiologic jaundice¹ ในภาวะที่มีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงเช่น HDN ซึ่งเกิดจาก incompatibility ระหว่างมารดาและทารก หรือการขาดเอนไซม์ G6PD จะทำให้ indirect bilirubin เพิ่มขึ้นมาก ร่างกายไม่สามารถขจัดได้ทันทารกจึงเหลือง เรียกว่า pathologic jaundice อาการเหลืองใน HDN สามารถแยกจากอาการเหลืองที่เกิดขึ้นตามปกติ ได้โดยใน HDN จะพบว่าทารกเหลืองภายใน 24 ชั่วโมงแรกคลอด อาการเหลืองจะมากหรือน้อยขึ้นกับความรุนแรงของปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงของทารก และแอนติบอดีในซีรัมของมารดาซึ่งผ่านรกมายังทารก

การศึกษาประวัติครอบครัว การตรวจหาหมู่เลือดระบบ ABO, Rh ในมารดาและทารก การตรวจ antibody screening ในมารดา และการตรวจ DAT ในทารกมีบทบาทสำคัญสำหรับการหาสาเหตุของอาการเหลืองในทารก ผลการตรวจหมู่เลือดระบบ ABO พบว่าทารกมีหมู่เลือดตรงกับมารดาคือหมู่เลือด O การตรวจหมู่เลือดระบบ Rh พบว่า ทารกมีหมู่เลือด R_1R_2 มารดามีหมู่เลือด R_1R_1 และบิดามีหมู่เลือด R_2R_2 พบ anti-c และ anti-E ในซีรัมของมารดา anti-c และ anti-E นี้เกิดจากการที่มารดาเคยตั้งครรภ์มาก่อน ถึงแม้ว่าจะเป็น การตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 1 (first trimester) แต่มารดาเคยทำแท้งและได้รับการชูดมดลูก ทำให้แอนติเจน c และแอนติเจน E ของทารกในครรภ์ครั้งก่อน สามารถกระตุ้นมารดาให้สร้าง anti-c และ anti-E ขึ้น นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการที่มารดาเคยได้รับเลือดจำนวน 10 ยูนิต เนื่องจากเลือดจำนวน 10 ยูนิตมีเม็ดเลือดแดงปนอยู่มาก พอที่จะกระตุ้นมารดาได้เช่นกัน สาเหตุอาการเหลืองในทารกอาจเกิดจาก Rh (c) and Rh (E) incompatibility เนื่องจาก DAT ให้ผลบวกเอนไซม์ G6PD ปกติ และตรวจพบ anti-c และ anti-E ใน eluate จากเม็ดเลือดแดงของทารก anti-c และ anti-E นี้ผ่านรกจากมารดามายังทารก ซึ่งสามารถพิสูจน์ได้ว่าเป็น

IgG เนื่องจาก DAT ให้ผลบวกกับ IgG monospecific Coombs gel card และ anti-c และ anti-E ใน eluate ไม่ถูกทำลายด้วย DTT

ในคนที่มี anti-c และ anti-E ในซีรัม ควรตรวจหา anti-cE ร่วมด้วย เพราะซีรัมที่มี anti-c, anti-E และ anti-cE จะทำปฏิกิริยาเหมือนกับการมี anti-c และ anti-E ดังนั้นควรนำ R_r cell หรือ r^r (CdE/cde) cell มา adsorb กับซีรัมเพื่อ remove anti-c และ anti-E ออกจนหมด เนื่องจาก R_r cell และ r^r cell มีแอนติเจน c และ แอนติเจน E แต่ไม่มีแอนติเจน cE^{23,24} จากนั้นตรวจหา anti-cE ใน adsorbed serum โดยนำ adsorbed serum มาทำปฏิกิริยากับ R_2R_2 cell และ R_2 cell หากซีรัมมี anti-cE titer ของ anti-cE ใน adsorbed serum กับ R_2R_2 cell และ R_2 cell จะต้องเท่ากับ titer ของ anti-cE ก่อนทำ adsorption เนื่องจาก R_r cell และ r^r cell ไม่ได้ remove anti-cE จากการศึกษาค้างนี้ได้นำ R_r cell มา adsorb กับซีรัมของมารดา แต่เนื่องจาก R_r cell มีจำนวนจำกัด และ titer ของ anti-c และ anti-E ในซีรัมของมารดาสูง จึงได้นำ rr cell มา adsorb กับซีรัมของมารดาพร้อมด้วยเพื่อ remove anti-c หลังการทำ adsorption พบว่า R_2R_2 cell และ R_2 cell ไม่ทำปฏิกิริยากับ adsorbed serum แสดงว่าในซีรัมของมารดาไม่มี anti-cE

การศึกษา titer และ score ของ anti-c และ anti-E ในซีรัมของมารดาและใน eluate กับ R_2R_2 cell, R_1R_2 cell, R_1r cell, R_1R_2 cell และ R_1R_1 cell พบว่า titer และ score ของ anti-c และ anti-E ในซีรัมของมารดา เมื่อทำปฏิกิริยากับ R_2R_2 cell สูงกว่าใน eluate เล็กน้อย titer และ score ของ anti-c และ anti-E ในซีรัมของมารดาและใน eluate เมื่อทำปฏิกิริยากับ R_1R_2 cell และ R_1r cell พบว่าไม่แตกต่างกัน การทำปฏิกิริยาของ anti-c และ anti-E ในซีรัมของมารดาและใน eluate กับ R_1r cell ให้ titer ที่สูงกว่า R_1R_2 cell แสดงว่า anti-c ในซีรัมของมารดาและใน eluate แรงกว่า anti-

E เนื่องจากแอนติเจน c เป็น immunogen ที่แรงกว่าแอนติเจน E ดังนั้น Rh(c) HDN จึงพบได้บ่อยกว่า Rh (E) HDN²⁵ titer ของ anti-c และ anti-E ในซีรัมของมารดาและใน eluate เมื่อทำปฏิกิริยากับ R₂R₂ cell สูงกว่า เมื่อทำปฏิกิริยากับ R₁R₂ cell เนื่องจาก R₂R₂ cell มีปริมาณแอนติเจน c และแอนติเจน E มากกว่า R₁R₂ cell

แต่ในคนไทยพบว่ามีรายงาน HDN ที่เกิดจาก anti-E ได้บ่อย^{9,10} เนื่องจาก gene frequency ของแอนติเจน c และแอนติเจน E ในคนไทย (c = 21.59%, E = 19.49%)²⁶ แตกต่างจากของชาวต่างประเทศ (c = 80%, E = 30%)²⁷ แอนติเจนในระบบ Rh express บนเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์เมื่ออายุ 4 สัปดาห์²⁸ และมีการพัฒนาอย่างสมบูรณ์เมื่อแรกคลอด และแอนติบอดีในระบบ Rh ส่วนใหญ่ เป็น IgG ดังนั้นทารก Rh HDN จึงมักมีอาการรุนแรง^{2,27}

ทารกชายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น Rh (c) and Rh (E) HDN และได้รับการรักษาด้วย phototherapy เป็นเวลา 2 วัน แต่อาการทารกไม่ดีขึ้น total bilirubin เพิ่มขึ้นเป็น 24.42 mg/dL จำเป็นต้องทำ exchange transfusion ด้วย packed red cells หมู่ O, R₁R₁ รวมกับ fresh frozen plasma หมู่ O การทำ exchange transfusion มีวัตถุประสงค์เพื่อลดระดับบิลิรูบิน การที่ total bilirubin มากกว่า 20 mg/dL บิลิรูบินอาจไปทำลายสมองทำให้เกิด kernicterus^{1,29} นอกจากนี้การนำเลือดของทารกออก เป็นการลด antibody-coated red cells ซึ่งเป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของบิลิรูบิน และยังเป็นการลด unbound antibody molecules ซึ่งจะไปจับกับเม็ดเลือดแดงของทารกอีก การให้เม็ดเลือดแดงใหม่อายุไม่เกิน 7 วันแก่ทารกเป็นการเพิ่ม oxygen carrying capacity และการให้ fresh frozen plasma เป็นการเพิ่ม coagulation factors และ albumin แก่ทารก^{2,3} หลังทำ exchange transfusion ทารกอาการดีขึ้น total bilirubin ลดเหลือ 15.94 mg/dL ทารกได้รับการรักษา

ต่อด้วย phototherapy อาการเหลืองลดลงและสามารถงด phototherapy เมื่อทารกอายุได้ 4 วัน โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อน การทำ phototherapy เป็นการลดระดับบิลิรูบินในร่างกาย เนื่องจากบิลิรูบินที่ผิวหนังจะดูดซับพลังงานแสงทำให้มีการเปลี่ยน toxic native unconjugated bilirubin เป็น nontoxic pigment, biliverdin ขับออกจากร่างกาย² ทารกชายนี้มีอาการเหลืองมาก (total bilirubin 24.42 mg/dL) เนื่องจาก titer ของ anti-c และ anti-E สูง ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกทำลายมาก การรักษาด้วย phototherapy อย่างเดียวไม่ได้ผล จำเป็นต้องทำ exchange transfusion ร่วมด้วย

การติดตามผู้ป่วยเมื่ออายุ 4 เดือน พบว่าผู้ป่วยสบายดี ไม่ซีด ตับม้ามไม่โต ไม่มีประวัติการรับประทานยา แต่พบว่า absolute neutrophil < 1,500/ μ L การตรวจ CBC ซ้ำเมื่อ 1 สัปดาห์ถัดมา พบว่าจำนวน absolute neutrophil เพิ่มขึ้นเองโดยไม่ได้รับการรักษา แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะ transient neutropenia ซึ่งอาจเกิดจาก viral infection¹ การทำ exchange transfusion อาจทำให้มีการ suppress erythropoiesis ได้นานหลายเดือน² ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยซีดและวินิจฉัยผิดเป็น red cell aplasia ดังนั้นควรตรวจ CBC เป็นระยะ เนื่องจากทารกชายนี้มี total bilirubin มากกว่า 20 mg/dL ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิด kernicterus ถึงแม้ว่าทารกอายุ 4 เดือนสบายดี ไม่พบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ควรติดตามทารกต่อไปอีก ควรเจาะเลือดมารดาเมื่อตั้งครรภ์ครั้งต่อไป เพื่อประเมินความแรงของแอนติบอดี (titer ของ anti-c และ anti-E) เนื่องจากมารดามีหมู่เลือด R₁R₁ และบิดามีหมู่เลือด R₂R₂ บุตรคนถัดไปควรมีหมู่เลือด R₁R₂ ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด HDN เช่นเดียวกัน ดังนั้นจึงควรเจาะเลือดมารดาเพื่อประเมินความแรงของแอนติบอดีเป็นระยะตลอดการตั้งครรภ์ หากความแรงของแอนติบอดีสูงขึ้นมากระหว่างตั้งครรภ์ ทารกในครรภ์อาจเกิดอันตราย การตรวจน้ำคร่ำ (amniotic fluid

analysis) และการตรวจเลือดจากสายสะดือของทารกในครรภ์ (percutaneous umbilical cord sampling) สามารถประเมินความรุนแรงของการแตกของเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์ ซึ่งถ้าเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์แตกมาก การทำ intrauterine transfusion อาจเป็นทางเลือกหนึ่ง³

สรุป

HDN ที่เกิดจาก anti-c และ anti-E พบได้ในประเทศไทย สาเหตุจากมารดาสร้างแอนติบอดีภายหลังการตั้งครรภ์ครั้งแรกและอาจเกิดจากการได้รับเลือดจำนวน 10 ยูนิท ทารกมีอาการซีดและเหลืองมาก (hematocrit 28%, total bilirubin 24.42 mg/dL) การรักษาด้วย phototherapy ไม่ได้ผลจำเป็นต้องทำ exchange transfusion ภายหลังการทำ exchange transfusion ด้วย packed red cells หมู่ O, R₁R₁ ร่วมกับ fresh frozen plasma หมู่ O ทารกมีอาการดีขึ้นและสามารถออกจากโรงพยาบาลได้โดยปราศจากภาวะแทรกซ้อน ได้ติดตามผู้ป่วยเมื่ออายุ 4 เดือน พบว่าสบายดีไม่พบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณฝ่ายผลิตแอนติซีรัมและผลิตภัณฑ์เซลล์ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทยที่เอื้อเฟื้อ panel cells และ ศ.นพ.ปัญจะ กุลพงษ์ ที่ให้ความร่วมมือต่อการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:513-626.
- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*. 10th ed. London: Blackwell Science, 1997:60-416.
- Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:295-508.
- Kozlowski CL, Lee D, Shwe KH, Love EM. Quantification of anti-c in haemolytic disease of the newborn. *Transfus Med* 1995;5:37-42.
- Wagner T, Resch B, Legler TJ, et al. Severe HDN due to anti-Ce that required exchange transfusion. *Transfusion* 2000;40:571-4.
- Chiewsilp P, Ratanasirivanich P, Marsh WL, Blank M. Anti-C, anti-e and anti- Ce (thi) as a cause of hemolytic disease of the newborn in a Thai family. *J Med Assoc Thai* 1974;57:269-71.
- Reiner AP, Teramura G, Aramaki KM. Use of a PCR-based assay for fetal C^w antigen genotyping in a patient with a history of moderately severe hemolytic disease of the newborn due to anti-C^w. *Am J Perinatol* 1999;16:277-81.
- Cheepsattayakorn R, Fongsatitkul L, Chotinruemol S, Mahawongtong M. Anti-E as a cause of hemolytic disease of the newborn. *J Med Assoc Thai* 1997;80: Suppl.1-4.
- ผกาพรรณ ชนะชัยสุวรรณ, วีรชัย วุฒิกุลสมบัติกุล, จริญญา สายพิน, สมพร ศรีทองพิมพ์, สุรัชย์ จันทะวารี, รัตนา เทพศิริ. โรคเม็ดเลือดแดงแตกในทารกที่มีสาเหตุจาก anti-E ในโรงพยาบาลตำรวจ. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2540; 7:179-83.
- พิมลพรรณ รัตนศิริวานิช, กฤษณะ นพรัตน์, พิมล เชี่ยวศิลป์. Direct antiglobulin test ในทารกไทยแรกคลอด. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2540;7:101-4.
- Moncharmont P, Juron-Dupraz F, Rigal D, Vignal M, Meyer F. Haemolytic disease of two newborns in a Rhesus anti-e alloimmunized woman. Review of literature. *Haematologia (Budap)* 1990;23:97-100.
- Hadley AG, Poole GD, Poole J, Anderson NA, Robson M. Haemolytic disease of the newborn due to anti-G. *Vox Sang* 1996;71:108-12.
- Polachart P, Somboonvit V, Suwanwiloi C. A first case of haemolytic disease of the newborn due to blood group Rh negative Thai mother. *J Med Assoc Thai* 1967;50:85-94.
- Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:650-

- 1.
15. Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:657-8.
16. Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:677.
17. Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 12th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1996:633-5.
18. Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:669.
19. Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:678-80.
20. Walker RH, editor. *Technical manual*. 10th ed. Virginia: Am Assoc Blood Banks, 1990:576-7.
21. Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:680-1.
22. Vengelen-Tyler V, editor. *Technical manual*. 13th ed. Bethesda, Maryland: Am Assoc Blood Banks, 1999:685-6.
23. Issitt PD. *Applied blood group serology*. 3rd ed. Miami, Florida: Montgomery, 1985:219-77.
24. Issitt PD. *Applied blood group serology*. 2nd ed. Malvern, PA: Cooper Biomedical, 1983:115-57.
25. Le Van Kim C, Mouro I, Brossard Y, Chavinie J, Cartron JP, Colin Y. PCR- based determination of Rhc and RhE status of fetuses at risk of Rhc and RhE haemolytic disease. *Br J Haematol* 1994;88:193-5.
26. ศัตินยานี จันทนียังยง. เวชศาสตร์การธนาคารเลือด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ชรรกมล, 2541:123-38.
27. Harmening DM, editor. *Modern blood banking and transfusion practices*. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis, 1994:116-32.
28. Quinley ED, editor. *Immunohematology: Principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:282-94.
29. Rudolph AM, editor. *Rudolph's pediatrics*. 20th ed. London: Prentice Hall International, 1996:1133-200.

Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-c and Anti-E

Ruangrong Cheepsattayakorn, Ladda Fongsatitkul*, Somporn Chotinaruemol**,
and Watcharee Tantiprabha**

Department of Pathology, *Blood Bank, **Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50200

Abstract: A case of hemolytic disease of the newborn (HDN) due to anti-c and anti-E is reported. A group O, R_1R_2 female infant was born to a group O, R_1R_1 woman. Anti-c and anti-E were detected in the maternal serum. Adsorption the maternal serum with R_zR cell and rr cell revealed no anti-cE (Rh27) in the maternal serum. Her mother processed preformed anti-c and anti-E by previous pregnancy and /or 10 units of platelet concentrate transfusion. Hyperbilirubinemia was noted at the first day of life. The direct antiglobulin test was 3⁺. Anti-c and anti-E were demonstrated in the eluate from the baby's red cells. At the age of 3 days, the baby was severe anemic and marked jaundice (hematocrit 28%, total bilirubin 24.42 mg/dL). Despite phototherapy, the total bilirubin level increased. An exchange transfusion with group O, R_1R_1 packed red cells suspended in group O, fresh frozen plasma/ had been performed which resulted in a prompt decrease in total bilirubin. She was improved at the age of 4 days (hematocrit 54%, total bilirubin 11.1 mg/dL) and was discharged at 5 days of age without complication. Follow-up the baby at the age of 4 months showed that she was alive and in good health. No neurological complication was detected.

Key Words : ● HDN ● Anti-c ● Anti-E

Thai J Hematol Transf Med 2001;11:11-20.