

## HEMOLITIČKA BOLEST FETUSA I NOVOROĐENČETA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI: PETNAESTOGODIŠNJA RETROSPEKTIVNA STUDIJA

SLAVICA DAJAK, PERA ERCEG-MAGLIĆ, HANIJA DADIĆ-JADRIĆ, JELA MRATINOVIĆ-MIKULANDRA, BRANKA SKELIN\*

*Cilj: Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) uzrokuju protutijela majke usmjerena na eritrocitne antigena fetusa. Ciljevi su ispitati učestalost antieritrocitnih anti-D i ne-RhD protutijela protutijela i učestalost HBFN u Splitsko-dalmatinskoj županiji.*

*Metode: U ovo retrospektivno kohortno istraživanje uključene su sve trudnice s antieritrocitnim protutijelima, testirane od 1993. godine do 2008. godine u KBC Split. Podatci su dobiveni iz elektronske baze podataka Odjela za transfuziju krvi i kartona za praćenje imunizacija u trudnoći. Iz baze podataka analiziran je broj testiranih RhD negativnih i RhD pozitivnih trudnica. Iz kartona za praćenje imunizacija analizirani su: specifičnost antieritrocitnih protutijela, eritrocitni antigen i direktni antiglobulinski test novorođenčeta te primijenjeno transfuzijsko liječenje (intrauterina transfuzija i/ili izmjena krvi i/ili transfuzija krvi). Nalazi obdukcije analizirani su na Zavodu za patologiju kod perinatalnih smrti.*

*Rezultati: Tijekom istraživanja testirano je 84.000 trudnoća. Klinički značajna protutijela su otkrivena u 355 trudnoća, u 196 (55%) anti-D protutijela, a u 159 (45%) ne-RhD protutijela. Učestalost anti-D protutijela u RhD negativnih trudnica je bila 1,29%. Ukupna učestalost ne-RhD protutijela bila je 0,2%. Transfuzijsko liječenje je primijenjeno u 103 HBFN, a samo četiri HBFN su liječene intrauterinim transfuzijama. Perinatalna smrt je bila ishod kod 14 trudnoća, a HBFN je potvrđeni uzrok smrti u 8 slučajeva. Od 111 HBFN njih 70 (63%) su uzrokovala RhD protutijela, a 41 (37%) HBFN ne-RhD protutijela.*

*Zaključci: Smanjenje broja HBFN postići ćemo kroz prevenciju RhD i ne-RhD imunizacija. Praćenja imuniziranih trudnica i pravovremeno liječenje, prvenstveno intrauterinim transfuzijama, presudni su za dobar ishod HBFN.*

Deskriptori: HEMOLITIČKA BOLEST NOVOROĐENČETA, RH ANTIBODIES, FETALNA ERITROBLASTOZA, FETALNI HIDRUPS

### UVOD

Hemolitičku bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) uzrokuju antieritrocitna protutijela majke koja prolaze posteljicu i uzrokuju ubranu razgradnju eritrocita fetusa i novorođenčeta te mogu dovesti do teške anemije i smrti in utero. Klinička slika HBFN manifestira se u rasponu od blage (laboratorijski prepoznatljive hemolize), do težih oblika bolesti koji se očituju slikom fetalne anemije te u najtežim slučajevima, do kliničke slike fetalnog hidropsa. Nakon poroda izražena je hiperbilirubinemija koja bez izmjene krvi može uzrokovati kernikerus

(1, 2). Nastanak i težina HBFN ovise s jedne strane o specifičnosti antieritrocitnih protutijela, koncentraciji protutijela u krvi, klasi i subklasi te avidnosti protutijela, a s druge strane o sposobnosti hematopoetskog sustava fetusa i novorođenčeta da kompenzira anemiju (1, 3).

RhD protutijelo najčešće uzrokuje HBFN, stoga je primjena RhD IgG, od 1970. godine, značila preokret za RhD imunizaciju, a time i HBFN (3). RhD IgG se nakon primjene veže za RhD pozitivne eritrocite djeteta i sprječava aktiviranje imunskog odgovora majke. S obzirom na to da su fetomaternalna krvarenja (FMK) najizraženija za vrijeme poroda, primjena RhD Ig do 72 h nakon poroda je najvažnija. Primjenom RhD IgG nakon poroda smanjena učestalost RhD imunizacije među RhD negativnim trudnicama s 13-19% na 0,7-1,9% (4-6). FMK su moguća tijekom cijele trudnoće,

posebno iza 28. tjedna, stoga je potrebna i prijenatalna primjena RhD IgG u 28. tjednu trudnoće, kao i u određenim indikacijama (nakon amniocenteze, biopsije posteljice, prijetećeg abortusa, placente previe, te abdominalne traume). Višegodišnjom poslijenatalnom i prijenatalnom prevencijom RhD imunizacija u tim zemljama smanjen je broj RhD imunizacija na 0,1-0,5% (6-8). U Republici Hrvatskoj odobrena je primjena RhD IgG: nakon poroda, prekida trudnoće, amniocenteze, odnosno ne provodi se prijenatalna prevencija RhD imunizacija (9).

RhD protutijela i danas uz preventivne mjere uzrokuju većinu, uz to i najteže slučajeve HBFN. Ipak, mjere za smanjenje RhD imunizacije, dovele su do porasta udjela i značaja HBFN uzrokovanih ne-RhD protutijelima protutijelima (1, 3). S HBFN je povezano oko 50 ne-RhD protutijela. Najznačajnija među

\*Centar za transfuzijsku medicinu, KBC Split

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Slavica Dajak, dr. med.  
Centar za transfuzijsku medicinu, KBC Split  
21000 Split, Spinčićeva 1  
E-mail: slavica.dajakkbcsplit.hr

njima su: anti-c, anti-K, anti-E, te druga protutijela anti-C, anti-k, anti-Fy<sup>a</sup>, anti-Fy<sup>b</sup> anti-Rh17 i dr. (7, 10, 11).

Transfuzijsko liječenje HBFN obuhvaća intrauterine transfuzije (IUT), izmjenu krvi novorođenčetu i transfuzije koncentrata eritrocita. Kod IUT krv se pod kontrolom ultrazvuka injicira kroz umbilikalnu venu. IUT se primjenjuju već od 20. do 24. gestacijskog tjedna, svaka 2 do 4 tjedna (1). Primjenom IUT teški slučajevi s hidropsom fetusa imali su preživljenje u 78% slučajeva (12). Koncentrati eritrocita za IUT trebaju biti krvne grupe "O", podudarni sa serumom majke, oprani u fiziološkoj otopini, ozračeni i ne stariji od 3 dana.

Prilikom izmjene krvi, krv se preko umbilikalne vene naizmjenično aspirira i injicira. Pritom se uklanjaju eritrociti obloženi protutijelima, kao i antieritrocitna protutijela, smanjuje se vrijednost bilirubina i prevenira daljnji njegov rast. Jednom izmjenom krvi smanjit će se broj nepodudarnih eritrocita za oko 85%, a bilirubina za oko 45% (3, 43). Iako je izmjena krvi novorođenčeta znatno povećala preživljenje i gotovo potpuno uklonila rizik od kernikterusa, ozbiljne komplikacije (embolija, spazam krvnih žila, tromboza, srčane aritmije, poremećaj elektrolita) nastaju u 12% novorođenčadi (13).

Novorođenčadi koja su prethodno liječena IUT ili su liječena izmjenama krvi, kao i onima bez prethodnog transfuzijskog liječenja, u prvih 6 do 8 tjedana života mogu biti potrebne jedna ili više transfuzija eritrocita. Zbog rizika nastanka anemije potrebno je pratiti vrijednosti hemoglobina u krvi svakih 7 do 10 dana (2). Za transfuzijsko liječenje novorođenčeta primjenjuju se koncentrati eritrocita podudarni sa serumom majke.

U ovom istraživanju smo ispitali u Splitsko-dalmatinskoj županiji učestalost anti-D i drugih klinički značajnih ne-RhD protutijela u trudnica, učestalost HBFN i primijenjeno transfuzijsko liječenje kod HBFN. Također smo ispitali uzroke perinatalnih smrti u trudnica s antieritrocitnim protutijelima.

## METODE I MATERIJALI

### Testiranje trudnica

U istraživanje su uključene trudnice testirane na Odjelu za transfuziju krvi KBC Split, imunizirane trudnice i novorođenčad imuniziranih trudnica. Istraživanje je provedeno za petnaestogodišnje razdoblje, od 1. siječnja 1993. godine do 31. prosinca 2008. godine, retrospektivnom analizom dokumentacije Odjela za transfuziju krvi KBC Split i dokumentacije Kliničkog zavodu za patologiju. Istraživanje je sveobuhvatno za Splitsko-dalmatinsku županiju.

Na prvom testiranju u trudnoći određena je ABO krvna grupa, RhD antigen, test pretraživanja antieritrocitnih protutijela - Indirektni antiglobulinski test (IAT) i HBsAg. Na kontrolnim testiranjima u istoj trudnoći ispituje se samo test pretraživanja antieritrocitnih protutijela. U RH kontrolno testiranje kod RhD negativnih trudnica se preporuča u 28. i 34. tjednu, a kod RhD pozitivnih u 34. tjednu trudnoće (9).

Trudnicama s pozitivnim testom pretraživanja antieritrocitnih protutijela određena je specifičnost protutijela. Ukoliko su dokazana antieritrocitna protutijela koja uzrokuju HBFN (anti-D, anti-K, anti-c, anti-E, anti-C, anti-Rh17, anti-C<sup>w</sup>, anti-Fy<sup>a</sup>, anti-Fy<sup>b</sup>, anti-Jk<sup>a</sup>, anti-Jk<sup>b</sup>, anti-s, anti-S) trudnice su intenzivno kontrolirane do poroda. Ritam kontrole imuniziranih trudnica ovisio je o specifičnosti protutijela, količini protutijela u krvi trudnice, gestacijskom tjednu i prisustvu specifičnog antigena na eritrocitima oca djeteta. Pri svakoj kontroli određena je količina protutijela (titar) u cirkulaciji trudnice i pretraživanje na druga antieritrocitna protutijela. Novorođenčadi imuniziranih trudnica neposredno nakon poroda je iz uzorka krvi pupkovine određen specifični eritrocitni antigen i direktni antiglobulinski test (DAT).

HBFN koje nisu otkrivene tijekom trudnoće (IAT tijekom trudnoće je bio negativan ili majke nisu bile na redovnim kontrolama), otkrivene su nakon poroda zbog sumnje kliničara na HBN. Ovoj novorođenčadi je iz uzorka venske krvi određena ABO krvna grupa, RhD

antigen i DAT. Ukoliko je DAT novorođenčeta bio pozitivan, uzorak krvi majke je potom testiran na antieritrocitna protutijela. Time je postignuta sveobuhvatnost nad HBFN.

### Liječenje HBFN

Nakon poroda, razvoj HBN su pratili neonatolozi. Liječenje HBN je bilo prema prema važećim preporukama (2, 14). Prema preporukama, kriteriji za liječenje HBN bile su vrijednosti hemoglobina, vrijednosti bilirubina (u venskoj krvi i u krvi pupkovine), gestacijska dob, porođajna težina i komplikacije kao što su perinatalna asfiksija, acidoza, hipoalbuminemija, hipoglikemija, meningitis i znakovi kernikterusa.

U liječenju HBN su korištene fototerapija, izmjena krvi i transfuzije eritrocita. Krv je pripravljena isključivo na Odjelu za transfuziju krvi, a podatci o liječenju su upisani u kartone. Liječenje HBF intrauterinim transfuzijama centralizirano je u Zagrebu, KBC Zagreb ili KB Sveti Duh. Podaci o liječenju u ovim ustanovama dobiveni su iz otpusnog pisma novorođenčeta i uneseni u karton za ispitivanje senzibilizacije u trudnoći.

### Opis studije

Istraživanje je provedeno analizom dokumentacije iz redovnog rada te unošenjem podataka u računalni program Microsoft Excel. Pritom su analizirani računalni program Centra za transfuzijsku medicinu, radne liste Odjela za transfuziju krvi, obrasci za praćenje imunizacija i obdukcijски nalazi. Uvidom u računalni program i radne liste određen je ukupan broj testiranih trudnica (RhD negativnih i RhD pozitivnih) te broj trudnica s antieritrocitnim protutijelima. Iz Obrazaca za praćenje imunizacija koji se nalaze u Odjelu za transfuziju krvi, za svaku trudnoću s antieritrocitnim protutijelima analizirana je specifičnost antieritrocitnih protutijela, rezultati testiranja novorođenčadi (specifični eritrocitni antigen i DAT) i transfuzijsko liječenje HBFN (IUT, izmjena krvi ili transfuzija krvi). Obdukcijски nalazi u slučaju pobačaja, mrtvorodenog djeteta i smrti novorođenčeta su analizirani na Klinič-

kom zavodu za patologiju KBC Split. Mrtvorodena djeca i novorođenčad umrla nakon poroda u kojih je HBFN bila uzrok smrti su pribrojana teškoj HBFN. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Split.

#### Statističke metode

Rezultati su analizirani korištenjem Statistica 7.0. (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Primijenjene su deskriptivne statističke metode, broj, udio i učestalost antieritrocitnih protutijela u trudnica te broj, udio i učestalost HBFN. Učestalost antieritrocitnih protutijela je određena na broj testiranih trudnica, dok je učestalost HBFN određena na ukupan broj novorođene djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji za praćeno razdoblje.

#### REZULTATI

U Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 1. siječnja 1993. godine do 31. prosinca 2008. godine bilo je 85.600 novorođenih. Na Odjelu za transfuziju krvi u KBC Split u istom razdoblju je testirano 84.000 trudnoća. Time je perinatalna obuhvatnost testom pretraživanja bila 98%.

Antieritrocitna protutijela su otkrivena u 1105 (1,35%) trudnoća od 84.000 testiranih. Pritom su protutijela koja uzrokuju HBFN otkrivena u 355 (32%) trudnoća. Tijekom studije od 1993. godine do 2008. godine, 47 trudnica s protutijelima koja uzrokuju HBFN je imalo više od jedne trudnoće (raspon od 2 do 4). Stoga je od 298 trudnica ukupno praćeno 355 trudnoća.

Najčešća protutijela koja uzrokuju HBFN (anti-D protutijela) otkrivena su u 155 trudnica, odnosno 196/355 (55%) trudnoća te je učestalost anti-D protutijela kod RhD negativnih trudnica bila 1,29%. Ne-RhD protutijela su otkrivena u 142 trudnice, odnosno 159/355 (45%) trudnoća te je učestalost ne-RhD protutijela bila 0,2% (016-0,23% 95% C.I.). U skupini ne-RhD protutijela bila su: anti-K, anti-E, anti-c, anti-C, anti-Rh17, anti-C<sup>w</sup>, anti-Fy<sup>a</sup>, anti-Jk<sup>a</sup>, anti-Jk<sup>b</sup>, anti-S i anti-s protutijela (Tablica 1).

Tablica 1.

*Distribucija i učestalost antieritrocitnih aprotutijela koja uzrokuju HBFN od 1993. godine 2008. godine*

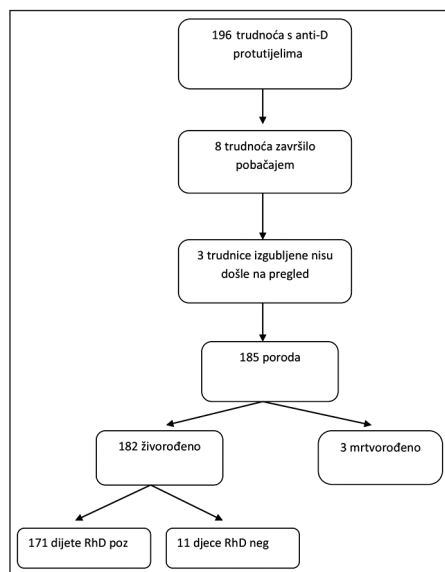
Dominantna antieritrocitna protutijela	Broj trudnoća	%	Učestalost na 10.000 trudnica (95% C.I.)#
Anti-D	196	55	129 (107-150)*
D	158		
D i druga protutijela	37		
Anti-K	45	13	5,5 (3-7)
K	41		
K i druga osim D	4		
Anti-c	37	10	4,5 (3-6)
c	34		
c plus druga osim D ili K	3		
Anti-E	40	11	5 (3-7)
E	39		
E i druga osim D ili c ili K	1		
Anti- C	9	3	1 (0,3-2)
C	5		
C i druga osim D ili K ili E	4		
Druga protutijela iz RH sustava	6	2	7 (0,1-1,4)
C <sup>w</sup>	2		
Rh 17	4		
Anti-Fy	7	2	0,8 (0,1-1,6)
Anti- Jk	8	2	0,9 (0,2-1,8)
Ss protutijela	7	2	0,8 (0,1-1,6)
S	6		
s	1		
<b>Ukupno</b>	<b>355</b>	<b>100</b>	<b>43 (38-48)</b>

#Učestalost protutijela je određena na ukupan broj testiranih trudnica (N=84.000)

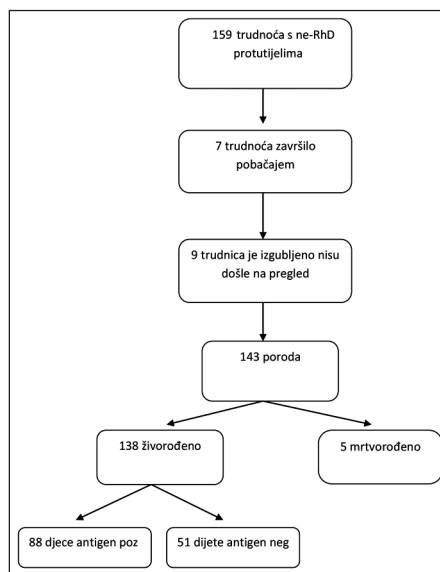
\*Učestalost anti-D protutijela je određena na broj RhD negativnih trudnica (N=15.200)

Od 196 trudnoća s RhD protutijelima 8 je završilo pobačajem, za tri trudnoće nemamo podatke te je poznat ishod 185 poroda. Pored troje mrtvorodene djece, tri novorođenčeta su umrla od majki s RhD protutijelima. Dijagram protoka praćenih trudnica s RhD protutijelima prikazan je na Slici 1. Od 159 trudnoća s ne-RhD protutijelima 7 je završilo pobačajem, za 9 trudnoća nemamo podatke te je poznat ishod 143 poroda. Pored pet mrtvorodene djece, tri novorođenčeta su umrla od majki s ne-RhD protutijelima. Dijagram protoka praćenih trudnica ne-Rh-D protutijelima prikazan je na Slici 2.

Od 174 RhD pozitivna novorođenčeta majki s anti-D protutijelima HBFN je imalo 70 novorođenčadi. Transfuzijama je liječeno 66 djece, primijenjene transfuzije su prikazane u Tablici 2. Perinatalna smrt se dogodila kod 6/174 (3,5%) RhD pozitivna novorođenčeta, HBFN kao uzrok smrti je potvrđena u 4 djeteta, dvoje mrtvorodene djece i dvoje novorođenčadi (umrli 2. dan života), što je pribrojeno teškoj HBFN. Stoga je u konačnici bilo 70 HBFN uzrokovanih anti-D protutijelima. Obdukcijски potvrđeni uzroci smrti kod preostale dvije perinatalne smrti su bili teška nezrelost ploda (N=1) i problemi s posteljicom (velementozna insercija pupkovine i akutni korioamnionitis) (N=1).



Slika 1.  
Dijagram protoka praćenih trudnoća s RhD imunizacijom



Slika 2.  
Dijagram protoka praćenih trudnoća s ne-RhD imunizacijama

učestalost HBFN 13 na 10.000 novorođenčadi (11-15 uz 95% CI). Učestalost HBFN na 10.000 novorođenih, uzrokovanih anti-D protutijelima je 8,2 (6-10,5 uz 95% CI), a ne-RhD protutijelima je 4,8 (6-10,5 uz 95% CI).

#### RASPRAVA

U ovom istraživanju je u petnaestogodišnjem razdoblju praćeno 355 trudnoća s klinički značajnim protutijelima, u 55% imuniziranih trudnica bilo je prisutno RhD protutijelo, a u 45% dokazana su ne-RhD protutijela. Transfuzijsko liječenje (intrauterine transfuzije, izmjena krvi ili transfuzije koncentrata eritrocita) je primijenjeno kod 103 (38,6%) od 267 antigen pozitivne novorođenčadi, dok je perinatalnih smrti u praćenom razdoblju bilo 14, a HBFN je u 8 slučajeva navedena kao uzrok smrti.

Učestalost RhD imunizacija u ukupnoj populaciji ispitanih RhD negativnih trudnica je 1,3%. S obzirom na to da učestalost RhD imunizacija ovisi o načinu primjene Rh-zaštite, rezultate učestalosti smo usporedili s istraživanjima u kojima je isto kao i kod nas provedena samo poslijenatalna Rh-zaštita. Prema rezultatima metaanalize objavljene u BJOG, koja je uključila prospektivna istraživanja učestalosti RhD imunizacija za određene oblike Rh-zaštite, učestalost RhD imunizacija u skupini trudnica s provedenom samo poslijenatalnom Rh-zašti-

Tablica 2.  
Transfuzijska terapija kod HBFN uzrokovane anti-D i ne-RhD protutijelima

Antieritrocitna protutijela	Transfuzijska terapija kod HBFN (N=103)			
	IUT	IK i TK	IK	TK
Anti-D (N=66)	2	26	20	18
Ne-RhD (N=37)	2	14	7	14
Ukupno	4 (4%)	40 (39%)	27 (26%)	32 (31%)

Od 93 antigen pozitivna novorođenčeta majki s ne-RhD protutijelima bila je 41 HBFN. Transfuzijama je liječeno 37 djece, a primijenjene transfuzije su prikazane u Tablici 2. Perinatalna smrt se dogodila kod 8/93 (8,6%) antigen pozitivne novorođenčadi, s tim da je HBFN kao uzrok smrti potvrđena u 4 djece (mrtvorodena djeca) što je pribrojeno teškoj HBFN. Stoga su u konačnici bile 41 HBFN uzrokovana ne-RhD protutijelima. Obdukcijски potvrđeni uzroci smrti kod preostale četiri perinatalne smrti su bili: teške prirodene malformacije (N=2), prirodene malformacije srca (N=1), a u jednom slučaju uzrok smrti je bio nepoznat. Perinatalne smrti su bile u majki s anti-K protutijelima (N=3), anti-Rh17 (N=3), anti-c (N=1), anti-C (N=1).

Za svako specifično ne-RhD protutijelo prikazan je broj HBFN u Tablici 3. Razvidno je da su anti-c od ne-RhD protutijela najčešće uzrokovala HBFN.

U praćenom razdoblju u Splitsko-dalmatinskoj županiji bilo je 85.600 rođenih, a ukupno je bilo 111 HBFN te je ukupna

Tablica 3.  
Posljedice ne-RhD imunizacije u antigen pozitivne novorođenčadi (N=93)

Antieritrocitno protutijelo	Bez HBFN N=52	HBFN N=41
Anti-c	12	20
Anti-E	18	7
Anti-C	4	4
Anti-Rh 17		3
Anti-Cw		1
Anti-K	5	3
Duffy sustav*	5	1
Ss sustav#	4	1
Kidd sustav	4	
Druga protutijela		1

\*Iz Duffy sustava, anti Fy<sup>a</sup> su uzrokovala tešku HBFN

#Iz Ss sustava, anti-S protutijela su uzrokovala tešku HBFN

tom iznosila je 1,6% (0,9-1,9%) (15). Rezultati ispitivanja drugih autora upućuju na znatno veću učestalost RhD imunizacija uz poslijenatalni oblik zaštite koja je veća od 3% (16, 17). Pretpostavljamo da je učestalost veća od 3% prikazana za jednu regiju uzrokovana uključivanjem rizičnih slučajeva iz više regija, ali i posljedica nedosljedno provedene poslijenatalne Rh-zaštite. Usporedbom s navedenim istraživanjima možemo zaključiti da učestalost RhD imunizacija u Splitsko-dalmatinskoj županiji potvrđuje redovitu primjenu odobrenog poslijenatalnog oblika Rh-zaštite (4).

U istraživanju provedenom na populaciji RhD negativnih trudnica Dajak i sur. pronalaze, da uz poslijenatalnu profilaksu, više od 50% slučajeva RhD imunizacije je uzrokovano prvom trudnoćom. Zaključak spomenutog istraživanja, kao i drugih istraživanja, je neophodnost provođenja prijenatalne Rh-profilakse u 28. tjednu trudnoće. Ukoliko se uzmu u obzir ekonomska ograničenja prijenatalne profilakse, najveća učinkovitost na smanjenje broja HBFN bi bila ako se primjeni u prvoj trudnoći (4).

Učestalost ne-RhD protutijela koja uzrokuju HBFN, u ispitivanoj populaciji trudnica je bila 0,2%. Rezultati ovog istraživanja slažu se s rezultatima regionalne Švedske studije i Nizozemske studije na cijeloj populaciji. Učestalost ne-RhD protutijela u tim studijama je 0,24% i 0,3% (7, 18). Istraživanja drugih autora upućuju na znatno veću učestalost ne-RhD protutijela (17, 19). U našem kao i u istraživanjima drugih autora najveća je učestalost sljedećih ne-RhD protutijela: anti-c, anti-E i anti-K (7, 10, 17-20).

U ovoj studiji ne-RhD protutijela uzrokovala su 41 (37%) od 111 HBFN. Najčešći uzrok HBFN poslije anti-D protutijela bilo je anti-c protutijelo, koje je uzrokovalo 20 od 41 ne-RhD HBFN. Slični su rezultati istraživanja drugih autora (7, 18). Iako je anti-c protutijelo najčešći uzrok ne-RhD HBFN, anti-K protutijelo se, zbog poznatih malignih osobina i izrazito teških HBFN, smatra najdominantnijim ne-RhD protutijelom (7, 10, 21-23). U našem istraživanju su potvrđene samo tri teške HBFN uzrokovane anti-K protutijelima, od kojih je

jedna završila perinatalnom smrću. Pored potvrđenih anti-K HBFN, pet trudnoća s anti-K protutijelima je imalo loš ishod (tri trudnoće završile pobačajem i dvije perinatalnom smrću), u kojih HBFN nije potvrđena kao direktni uzrok smrti. Općenito, malignost ne-RhD protutijela uočavamo iz rezultata da tijekom ove studije od 14 perinatalnih smrti osam je bilo kod majki s ne-RhD protutijelima.

Posebno želimo izdvojiti i anti-Rh17 protutijelo. Anti-Rh17 je izuzetno rijetko protutijelo jer se antigen Rh17 nalazi na eritrocitima 99,99% populacije. U literaturi su opisani rijetki pojedinačni slučajevi trudnica s anti-Rh17 protutijelima, a uzrokovali su blage do teške HBFN (23, 24). U našem istraživanju anti-Rh17 protutijelo pokazalo je vrlo maligne osobine, do sada nepoznate. Otkriveno je u dvije trudnoće i praćeno u četiri trudnoće. Od navedenog jedna je trudnoća završila pobačajem, a troje djece je mrtvorodeno.

Od ne-RhD protutijela, protutijela iz Rh (Rhc, RhE, RhC) i Kell sustava su uzrokovala 95% teških HBFN, u ovom istraživanju. Navedeno opravdava preporuke drugih istraživanja da se poradi prevencije HBFN ženama prije i u generativnoj dobi daju eritrocitni pripravci podudarni s antigenima iz Rh (Rhc, RhE, RhC) i KELL (K) sustava (11, 19). U istraživanju rizičnih faktora za nastanak ne-RhD imunizacija studije zaključuju da najveći rizik za ne-RhD imunizacije imaju prethodne transfuzije krvi i procjenjuju da bi liječenje žena prije i u generativnoj dobi eritrocitnim pripravcima podudarnim s antigenima Rhc, RhE, RhC i K sustava smanjilo broj ne-RhD imunizacija u trudnica za više od 50% (11, 26).

U ovom istraživanju 103 HBFN su liječene transfuzijama, pritom je izmjenu krvi imalo čak njih 67 (65%). S druge strane možemo uočiti, u praćenom razdoblju samo četiri HBFN su liječene intrauterinim transfuzijama. Razlog ovako malog broja liječenih IUT je što tijekom studije, u algoritmu praćenja imuniziranih trudnica nije bilo jasno definirano kada razmatrati mogućnost liječenja intrauterinim transfuzijama, odnosno uputiti trudnice na liječenje u drugi centar. Danas je liječenje IUT za RH centralizirano

u Zagrebu (KBC Zagreb i KB Sveti duh) i treba ga razmatrati kod imuniziranih trudnica kod kojih su RhD i ne-RhD protutijela pozitivna u klinički značajnom titru i povećane su brzine vršnih protoka u fetusa kroz središnju moždanu arteriju.

U konačnici možemo zaključiti smanjenje broja HBFN ćemo postići kroz prevenciju RhD i ne-RhD imunizacija. Za prevenciju RhD imunizacija potrebna je prijenatalna i poslijenatalna imunoprofilaksa. Ne-RhD imunizacije su s druge strane u više od 50% slučajeva bile posljedica transfuzija te u svrhu prevencije ne-RhD imunizacija žene do 50. godine života treba liječiti eritrocitnim pripravcima podudarnim s antigenima Rhc, RhE, RhC i K. Teške HBFN, danas, uz pravovremeno liječenje, prvenstveno intrauterinim transfuzijama, imaju dobar ishod. Stoga, svaki centar treba uspostaviti algoritam praćenja imuniziranih trudnica i liječenja HBFN tijekom trudnoće.

*Ustanova u kojoj se provelo istraživanje:* Centar za transfuzijsku medicinu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

#### *Skraćenice:*

HBFN - hemolitička bolest novorođenčeta  
DAT - direktni antiglobulinski test  
IAT - indirektni antiglobulinski test  
IUT - intrauterine transfuzije

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*

Nema/*None*

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*

Nije potrebno/*None*

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

## LITERATURA

1. Hemolytic disease of the fetus and newborn U: Klein H, Anstee D. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 11. izd. London: Blackwell Science; 2005; 496-545.
2. Hemolytic disease of the newborn. U: Nelson textbook of Pediatrics. 17th ed. W.B. Saunders company; 2003; 601-6.
3. Arthur W, Kenneth J, Moise J. Hemolytic Disease of the Fetus or Newborn: Treatment and Prevention. U: Simon L, Dzik H, Snyder, Strauss G. Rossi's principles of transfusion medicine. 3. izd. Philadelphia: Lippincot Williams-Wilkins; 2002; 428-48.
4. Dajak S, Roje D, Hundrić-Hašpl Ž, Erceg Maglič P. The importance of prevention of RhD immunization in the first pregnancy. Blood Trans 2014; 12 (3): 410-5.
5. Van Aken WG, Christianes GC. Prevention diagnosis and treatment of Blood group immunization during pregnancy. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 2507-10.
6. Parent O. Comparison of the efficacy of different methods for prevention of anti-D alloimmunization during pregnancy: targeted strategy limited to risk situations or associated with systematic preventive in 3rd trimester. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006; 35: 93-103.
7. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. Transfusion 2008; 48: 941-52.
8. Beaulieu M. Screening for D sensitization in pregnancy. U: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada; 1994; 116-24.
9. Narodne Novine: Program mjera zdravstvene zaštite žena, 26. ožujka. 2002. NN 2002; 30.
10. Dajak S, Stefanović V, Čapkun V. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening. Transfusion 2011; 51: 1380-8.
11. Dajak S, Čulić S, Stefanović V, Lukačević J. Relationship between previous maternal transfusion and haemolytic disease of the foetus and newborn mediated by non. RhD antibodies. Blood transfus 2013; 11 (4): 528-32.
12. Van Kamp ILL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. Acta Obstet Gynecol 2004; 83 (8): 731-7.
13. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion healthy and ill newborns. Pediatrics 1997; 99: 7.
14. Hemolytic disease of the newborn. U: Nelson textbook of Pediatrics. 14th ed. W.B. Saunders company; 1992; 482-7.
15. Jones ML, Wray J, Wight J, i sur. A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for rhesus-negative women who are pregnant. BJOG 2004; 111: 892-902.
16. Hundrić Hašpl Ž, Juraković Lončar N, Grgičević D. Utjecaj provođenja RhD imunoprolifakse hiperimunim anti-D imunoglobulinom na učestalost RhD imunizacija trudnica. Liječ Vjesn 1997; 119: 189-93.
17. Jovanovic-Srzentic S, Djokic M, Tijanac N, i sur. Antibodies detected in samples from 21,730 pregnant women. Immunohematol 2003; 19: 89-92.
18. Filbey D, Hanson U, Wesstrom G. The prevalence of red cell antibodies correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 687-92.
19. de Vrijer B, Harthoorn-Lasthuizen EJ, Oosterbaan HP. The incidence of irregular antibodies in pregnancy: a prospective study in the region of the s-Hertogenbosch. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 2523-7.
20. Chandrasekar A, Morris KG, Tubman TR, Tharma S, McClelland WM. The clinical outcome of non-RhD antibody affected pregnancies in Northern Ireland. Ulster Med J 2001; 70: 89-94.
21. Mayne KM, Bowell PJ, Pratt GA. The significance of anti-Kell sensitization in pregnancy. Clin Lab Hematol 1990; 12: 379-85.
22. Fleetwood P, De Silva PM, Knight RC. Clinical significance of red cell antibody concentration in pregnancy. Br J Hematol 1996; 93: 13.
23. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. N Engl J Med 1998; 338: 830-1.
24. Masaya H, Keiko N, Shouji K, i sur. Fetal Hemolytic disease due to Anti-Rh17 alloimmunization. Fetal Diagn Ther 2004; 19: 182-6.
25. Li BJ, Jiang YJ, Yuan F, Ye HX. Exchange transfusion of least incompatible blood for severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Rh17. Transfus Med 2010; 20: 66-9.
26. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ, de Haas M, van der Schoot CE. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. BJOG 2009; 116: 655-64.

### Summary

#### HEMOLYTIC DISEASE OF FETUS AND NEWBORN IN SPLIT-DALMATIA COUNTY: FIFTEEN-YEAR RETROSPECTIVE STUDY

S. Dajak, P. Erceg-Maglić, H. Dadić-Jadrić, J. Mratinović-Mikulandra, B. Skelin

*Aim:* Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) causes red blood cells antibodies which are directed to fetal red cell antigens. The objective was to determine prevalence of RhD and non-RhD antibodies and clinical consequences of antibodies in Split-Dalmatia County.

*Methods:* This retrospective cohort study included all pregnancies with red blood cell antibodies that were tested between 1993 and 2008. Data were obtained from electronic database and forms for tracking immunization at the Transfusion Department. From electronic database was analyzed number of RhD-positive or RhD-negative women. From forms for tracking immunization were analyzed specificity antibodies, direct antiglobulin test, RBC antigen and therapeutic interventions on fetus and newborn including intrauterine transfusion, exchange transfusion and simple transfusion. Autopsy records from the Hospital's Department of Pathology were used perinatal death.

*Results:* A total of 84.000 pregnant women were tested. Clinically relevant alloantibody was detected in 355 pregnancies, in 196 (55%) cases RhD, and 159 (45%) cases non-RhD. The rate incidence of RhD was 1.3%, and non-RhD antibodies were 0.2%. Transfusion therapy was given in 103 HDFN, only four of them received intrauterine transfusion. Perinatal death occurred in 14 pregnancies, HDFN caused death in 8 of them. Out of 111 HDFN 70 (63%) cases were caused by RhD antibody, and 41 (37%) HDFN were caused ne-RhD antibodies.

*Conclusions:* Lower frequency of HDFN will be achieved by prevention RhD and non-RhD immunization. Monitoring of pregnant woman immunized and treatment just in time, primarily by intrauterine transfusion is essential for positive outcome.

Descriptors: HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORN, RH ANTIBODIES, FETAL ERYTHROBLASTOSIS, FETAL HYDROPS

Primljeno/Received: 01. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 27. 3. 2017.