

# Imunohematološko praćenje trudnoće i profilaksa RhD imunoglobulinom

---

Sušanj-Tomasić, Edita; Balen, Sanja

Source / Izvornik: **Medicina, 2005, 42(41), 174 - 181**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:840319>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## IMUNOHEMATOLOŠKO PRAĆENJE TRUDNOĆE I PROFILAKSA RhD IMUNOGLOBULINOM

### IMMUNOHAEMATOLOGIC PREGNANCY FOLLOW-UP AND PROPHYLACTIC USE OF RhD IMMUNOGLOBULIN

*Edita Sušanj-Tomasić, Sanja Balen*

#### SAŽETAK

Hemolitička bolest novorođenčeta nastaje prijelazom majčinih protutijela IgG klase (najčešće anti-D) kroz fetoplacentarnu barijeru u krvotok fetusa.

Budući da hemolitička bolest novorođenčeta uzrokovana anti-D protutijelom može imati vrlo tešku kliničku sliku, prije 37 godina je u riječkom Zavodu za transfuzijsku medicinu pokrenut program anti-D profilakse, koji se s uspjehom provodi i danas.

Da bi se praćenje i zaštita trudnica u cijeloj zemlji standardizirala i istodobno racionalizirala, radna skupina hrvatskih društava za hematologiju i transfuzijsku medicinu, perinatalnu medicinu i za ginekologiju i porodiljstvo sastala se 2000. godine i donijela "Preporuke za primjenu RhD imunoglobulina za profilaksu RhD imunizacije u trudnoći". RhD profilaksa postupak je kojim se može spriječiti stvaranje anti-D protutijela primjenom hiperimunog anti-D imunoglobulina, a obuhvaća profilaksu tijekom trudnoće, nakon prekida trudnoće i nakon porođaja. Potrebno ju je provesti najkasnije 72 sata nakon mogućih imunizacijskih događaja. U slučaju da se taj rok propusti, smatra se da i zaštita unutar 9 dana smanjuje mogućnost imunizacije.

Postignuta kvaliteta razine RhD zaštite u našoj regiji može se održati jedino timskim radom ginekologa, neonatologa i transfuziologa te unapređenjem imunohematološke obrade trudnica otkrivanjem i praćenjem protutijela drugih specifičnosti.

**KLJUČNE RIJEČI:** trudnoća, hemolitička bolest novorođenčadi, RhD profilaksa, imunizacija

Riječko zdravstvo, posebno Zavod za transfuzijsku medicinu i Klinika za ginekologiju i porodiljstvo, smatraju se, ne bez ponosa, pionirima RhD profilakse na

#### ABSTRACT

Haemolytic disease of the newborn occurs when the mothers IgG class anti-bodies (mostly anti-D) pass through the placenta and enter the fetal circulation.

Considering that the hemolytic disease of the newborn caused by anti-D antibodies may have a severe clinical picture, an antenatal anti-D prophylaxis program was introduced at our Institute for transfusion medicine and has been the standard practice for over 37 years.

In order to standardize and rationalize the follow-up and protection of pregnant women throughout the country, a Task Force of the Croatian hematology and transfusion medicine societies, the societies of perinatal medicine and gynecology and obstetrics convened in the year 2000 and produced the "Recommendations for routine anti-D prophylaxis". RhD prophylaxis is a procedure that can prevent the formation of anti-D antibodies using hyperimmune anti-D immunoglobulin and includes prophylaxis in pregnancy, after miscarriage or therapeutic abortion and postpartum. It should be administered within 72 hours of potential immunization events; however, protection within 9 days is also effective and reduces the possibility of immunization.

In our region the achieved level of RhD protection is maintainable only with team work involving gynecologists, neonatologist and transfusionists, and with the improvement of immunohematologic testing of pregnant women through detection of and screening for antibodies of other specificities.

**KEY WORDS:** pregnancy, haemolytic disease of the newborn, RhD prophylaxis, immunization

području bivše države. Zaštita anti-D imunoglobulinom počela se sustavno provoditi 1968. godine<sup>1</sup> i dovela je do značajnog smanjenja učestalosti senzibilizacije u populaciji. Učestalost je anti-D specifičnih protutijela među senzibiliziranim trudnicama smanjena sa 61% 1982.,<sup>2</sup> više od 38,5% 1995.,<sup>3</sup> na 15,6% 2003. godine.<sup>4</sup>

Hemolitička bolest novorođenčeta (HBN) može se javiti kada protutijela IgG klase (najčešće anti-D specifičnosti), prelaze fetoplacentarnu barijeru i dospijevaju u krvotok fetusa. Ako je fetus RhD pozitivan, protutijela se

Ustanova: Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za transfuzijsku medicinu, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

Prispjelo: 3.4.2005.

Prihvaćeno: 13.4.2005.

Adresa za dopisivanje: Edita Sušanj-Tomasić, dr. med., KBC Rijeka, Zavod za transfuzijsku medicinu, Cambierieva 17, 51000 Rijeka. Tel.: 658 354, faks: 336 628; e-mail: transfuzija@kbc-rijeka.hr



vežu za eritrocite dovodeći do njihove ubrzane razgradnje, a time i do povišene produkcije bilirubina. Zbog nezrelosti jetre nemoguće je eliminirati stvoreni bilirubin, što dovodi do karakteristične kliničke slike.<sup>5</sup>

Da bi se praćenje i zaštita trudnica u cijeloj zemlji standardizirali i istodobno racionalizirali, Radna skupina Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu, Hrvatskog društva za ginekologiju i porodiljstvo i Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu sastala se 2000. godine i donijela *Preporuke za primjenu RhD imunoglobulina za profilaksu RhD imunizacije u trudnoći*.<sup>6</sup> Predloženi algoritmi većinom su sukladni s načinom rada u riječkome Zavodu, no za njihovo provođenje u cijelosti potrebna je suradnja ginekologa koji upućuju trudnice na imunohematološko testiranje.

**Imunohematološka dijagnostika tijekom trudnoće** počinje u 10.–12. tjednu graviditeta i obvezna je za sve trudnice bez obzira na paritet, a obuhvaća određivanje ABO i RhD antigena te pretraživanje eritrocitnih protutijela.

Kontrolnim ispitivanjem u svih *RhD negativnih* trudnica u 28. tjednu trudnoće, ispituje se prisutnost imunih eritrocitnih protutijela.

Dodatna ispitivanja trudnica provode se ako je test pretraživanja protutijela pozitivan, a obuhvaćaju određivanje specifičnosti i semikvantitativnog titra protutijela, o čemu ovisi učestalost budućih pretraga. Semikvantitativnim titrom pratimo dinamiku kretanja količine protutijela u plazmi trudnice, a titar ima prediktivnu vrijednost kod protutijela iz Rh-sustava. Ako se radi o anti-D, anti-K i anti-c, ili bilo kojemu protutijelu u visokom titru (1:64 i više), prati se njegova specifičnost i titar svaka 4 tjedna do 28. tjedna trudnoće, a dalje svaka 2 tjedna.<sup>7</sup> Ostala protutijela u niskom titru dovoljno je ponovno kontrolirati u 28. tjednu trudnoće, a ako je došlo do značajnog porasta titra, specifičnost i semikvantitativni titar određuju se svaka 2 tjedna. Ako nije došlo do značajnog porasta semikvantitativnog titra, sljedeća je kontrola s 36 tjedana trudnoće.<sup>8</sup>

Imunohematološka dijagnostika nakon porođaja obuhvaća ispitivanje novorođenčadi i majki.

Pri imunohematološkoj obradi novorođenčeta određuje se ABO i RhD krvne grupe, te direktni antiglobulinski test (DAT). Direktnim antiglobulinskim testom dokazuju se na eritrocite vezana protutijela majke koja ubrzavaju destrukciju i mogu dovesti do HBN.<sup>9</sup> Budući da krvna grupa određena u novorođenog djeteta nije relevantna, testira se samo novorođenčad:

- RhD negativnih majki
- majki krvne grupe 0
- senzibiliziranih majki

- majki koje nisu imunohematološki praćene tijekom trudnoće
- s klinički primjetnom žuticom i/ili povišenom razinom bilirubina u serumu.

U slučaju pozitivnog DAT-a provodi se dodatno ispitivanje (proširena imunohematološka obrada majke i novorođenčeta: elucija antitijela, određivanje specifičnosti, titar DAT).

**Ispitivanje majki** provodi se obvezatno kada je u novorođenčeta nađen pozitivan DAT, klinički primjetna žutica i/ili povišena razina bilirubina u serumu, te ako žena nije imunohematološki obrađena tijekom trudnoće. Određuje se ABO i RhD antigen, te pretražuje postojanje protutijela. U slučaju pozitivnog nalaza pretraživanja protutijela, provodi se dodatno ispitivanje koje uključuje određivanje njihove specifičnosti i titra.

**RhD profilaksa** postupak je kojim se, davanjem anti-D imunoglobulina, može spriječiti stvaranje anti-D protutijela. Imuna protutijela mogu stvoriti D-negativne osobe izložene D-pozitivnim eritrocitima. Nakon doze od 200 ml D-pozitivnih eritrocita senzibilizira se 80% D-negativnih osoba, minimalna doza koja može pokrenuti senzibilizaciju je 0,03 ml pozitivnih eritrocita.<sup>6</sup>

RhD profilaksu čini profilaksa nakon porođaja, profilaksa tijekom trudnoće, profilaksa kod mogućih imunizacijskih događaja u trudnoći (spontani pobačaj, intrauterina smrt ploda, ektopična trudnoća, prijeteći pobačaj, vaginalno krvarenje, preeklampsija, abrupcija posteljice, placenta praevia, tupa trauma abdomena, tumori i druga patološka stanja posteljice, amniocenteza, biopsija horionskih resica, uzimanje fetalne krvi, intrauterina transfuzija, vanjski okret ploda) i profilaksa pri prekidu trudnoće.<sup>9</sup>

RhD profilaksu potrebno je provesti najkasnije 72 sata nakon porođaja, mogućih imunizacijskih događaja u trudnoći ili prekida trudnoće. U slučaju propuštanja navedenog roka, provedena RhD profilaksa do 9 dana nakon imunizacijskog događaja može smanjiti učestalost imunizacije.<sup>8</sup>

#### RHD PROFILAKSA NAKON POROĐAJA

Zaštita se obvezno provodi u svih RhD negativnih majki u kojih nisu dokazana anti-D protutijela, a rodile su RhD pozitivno dijete ili RhD djeteta nije bio određen i to s 250–300 µg hiperimunog RhD imunoglobulina (RhIg), što je dovoljna zaštita za fetomaternalno krvarenje (FMK) < 12 ml.

Nakon porođaja u kojima je povećan rizik FMK > 12 ml (mrtvorodeno dijete, višepodna trudnoća, prepartalno vaginalno krvarenje, abrupcija placente, placenta praevia, traumatski porođaj, ručno ljuštenje posteljice)



preporučuje se mjerenje FMK i daje dodatna zaštita od 20–25 µg RhIg za svaki ml fetalnih eritrocita. U riječkoj se ustanovi ne mjeri količina fetomaternalnog krvarenja, ali nije zabilježen niti jedan slučaj senzibilizacije ako je nakon porođaja provedena zaštita.

#### RhD PROFILAKSA PRI PREKIDU TRUDNOĆE

Zaštita od Rh-D senzibilizacije pri prekidu trudnoće provodi se obvezno u svih RhD negativnih trudnica. U ranoj trudnoći dovoljna je i mala doza RhD imunoglobulina. Budući da nije dostupan na našem tržištu, daje se postojeći pripravak od 250–300 µg RhIg.

#### RhD PROFILAKSA KOD MOGUĆEG IMUNIZACIJSKOG DOGAĐAJA TIJEKOM TRUDNOĆE

Kod mogućeg imunizacijskog događaja Rh profilaksa provodi se obvezno u svih RhD negativnih trudnica u raspoloživoj dozi 250–300 µg RhIg. Ako imunizacijski događaj traje dulje (npr. prijeteći pobačaj, dulje vaginalno krvarenje, preeklampsija, placenta praevia, tumori i patološka stanja posteljice), 250–300 µg RhIg primjenjuje se redovito svakih 6 tjedana, bez mjerenja FMK.

Danas je RhD profilaksa u mnogim zemljama obvezna tijekom trudnoće.<sup>10</sup> Najčešći uzroci senzibilizacije su neprepoznati rizični događaji tijekom trudnoće kao što su abdominalna trauma, intrauterino krvarenje ili manje fetalno krvarenje u majčinu cirkulaciju, obično u trećem trimestru trudnoće. Još 1997. godine zaključeno je da bi se bolji rezultati profilakse postigli edukacijom žena za prepoznavanje rizičnih situacija te davanjem antenatalne profilakse.<sup>10</sup> Studija provedena u Derbyshire utvrđuje da je broj senzibilizacija od 1,12% postignut primjenom postpartalne zaštite, reduciran na 0,28% primjenom antenatalne zaštite. Očekivana učestalost imunizacija kod postnatalne primjene 250–300 µg RhIg iznosi 1,2 %, a u slučaju antenatalne RhD imunoprofilakse 0,1–0,5%. Uz to, trudnice uključene u RhD profilaksu tijekom trudnoće ne trebaju daljnje imunohematološko ispitivanje, osim u slučaju pozitivnog DAT-a djeteta.<sup>10</sup>

U mnogim zemljama otišlo se korak dalje rutinskim određivanjem Rh genotipa fetusa senzibiliziranih trudnica. Na taj se način, u slučaju RhD negativnog fetusa, već u ranoj trudnoći može isključiti mogućnost nastanka hemolitičke bolesti novorođenčeta. Metoda je neinvazivna jer koristi slobodni DNA fetusa iz krvi majke, a rezultati su pouzdani.<sup>11</sup>

U nas se nameće nužnost da se timskim radom ginekologa i transfuziologa održi postignuta razina RhD zaštite te unaprijedi postojeća razina rada otkrivanjem i

praćenjem protutijela drugih specifičnosti. Praćenje senzibilizacija drugim eritrocitnim antigenima provodi se prema procjeni imunohematologa, a na osnovi postojećih europskih protokola. Učestalost kontrola ovisi o specifičnosti i titru antitijela, odnosno njegovu kliničkom značenju, a protokol na razini hrvatske transfuziološke službe omogućio bi ujednačen i kvalitetniji rad.

#### LITERATURA

1. Petrović D, Kopajtić B, Kogoj-Bakić V i. Vujaklija-Stipanović K. Profilaksa Rh-senzibilizacije. Zbornik radova Prvog kongresa hematologa i transfuziologa Jugoslavije; Zadar 4.-7. VI 1969., drugi svezak, str. 129-133
2. Vujaklija-Stipanović K, Stipanović A, Bosner H., Oštrić M i Miculinić-Ivančić E. "Screening" seruma trudnica na iregularna antitijela u sklopu perinatalne skrbi. Zbornik radova; Prvi jugoslavenski kongres perinatalne medicine, II svezak, Zagreb 8. – 11. XII 1982. Str. 86 -87
3. Vujaklija-Stipanović K, Crnić-Martinović M, Puškarić-Razlag T, Miculinić-Ivančić E, Vukelić-Damiani N, Balen-Marunić S, Lukežić N. Učestalost iregularnih antitijela među bolesnicima, trudnicama i darovateljima krvi; 1. hrvatski kongres hematologa i transfuziologa s međunarodnim sudjelovanjem; Zagreb 7. – 9. XI 1995., Program i zbornik sažetaka, str. 82
4. Sušan-Tomasić E, Buneta-Skorup S, Lukežić N, Vujaklija-Stipanović K. Osobitosti imunizacije trudnica praćenih u KBC-u Rijeka. 3. hrvatski kongres hematologa i transfuziologa s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija 23. – 26. X 2003. Liječnički vjesnik 125, (suppl. 3): 131;
5. Kennedy MS, Waheed A. Haemolytic disease of the newborn and fetus. U: Harmening D. Modern blood banking and transfusion practices; F.A. Davis Company, Philadelphia 1999; 421-35.
6. Golubić-Čepulić B i suradnici. Profilaksa Rh-D imunizacije u trudnoći. Preporuke za primjenu RhD imunoglobulina za profilaksu RhD imunizacije u trudnoći; str 1-7; Zagreb 2000.
7. Curran M. Management of Rh Diseases and Isoimmunisation. Pomona Valley Hospital Medical Center, Pomona, Calif. www.obfocus.com
8. Bromilow I M. HDN and anti-D prophylaxis. Transfusion science course, DiaMed AG; 2000.
9. Van Dijk B. Preventing RhD haemolytic disease of the newborn. BMJ 1997; 315:1480-1481.
10. Dillon A. Full guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women; Technology Appraisal Guidance No. 41, National Institute for Clinical Excellence, April 2002. www.nice.org.uk/page.aspx .
11. Finning K, Martin P, Avent ND. Non-invasive fetal RhD genotyping using maternal plasma. Transfusion clinique et biologique, 8 (suppl.1); Elsevier 2001; 50s.