

RH imunizacija

Parađina, Lukrecija

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:841486>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-05**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



zir.nsk.hr



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Lukrecija Parađina

RH IMUNIZACIJA

Završni rad

Split, 2022

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRASTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Lukrecija Parađina

RH IMUNIZACIJA

Završni rad

Mentor:

Doc. Prim. dr. sc. Martina Šunj

Split, 2022

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Primaljstvo

Znanstveno područje: Biomedicina i Zdravstvo

Znanstveno polje: Ginekologija i opstetricija

Mentor: Doc.Prim. dr. sc. Martina Šunj

RH IMUNIZACIJA

Lukrecija Parađina 0346009555

Sažetak: Rh imunizacija javlja se kod Rh negativnih trudnica sa Rh pozitivnim plodom. A trudnica stvara protutijela na fetalne eritrocite. Nadzor koji se vrši nad Rh negativnim trudnicama je određivanje očevog Rh faktora, te pregledom za protutijelima u majčnom krvotoku. Postojanjem protutijela povećava se šansa da fetus razvije hemolitičku bolest ili anemiju. Najsuvremeniji nadzor je Dopler metoda. Liječenje za vrijeme trudnoće je intravaskularna transfuzija koja se može ponavljati po potrebi. Prevencija Rh senzibilizacije Rh negativnih trudnica provodi se davanjem imunoglobulina nakon bilo kakvog zahvata tokom trudnoće, pobačaja ili poroda.

Ključne riječi: Rh senzibilizacija, hemolitička bolest fetusa, prevencija

Rad sadrži: 33 stranica, 10 slika, 3 tablice, 17 literaturnih referenci.

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split

University Department for Health Studies

Midwife

Scientific area: Biomedicine and Health

Scientific field: Gynecology and Obstetrics

Supervisor: Doc. Prim.dr. sc. Martina Šunj

RH IMMUNIZATION

Lukrecija Parađina 0346009555

Summary: Rh immunization occurs in Rh negative pregnant women with Rh positive fetus. A pregnant woman makes antibodies to fetal erythrocytes. Surveillance performed on Rh-negative pregnant women is the determination of father's Rh factor, and examination for antibodies in the maternal bloodstream. The presence of antibodies increases the chance that the fetus will develop hemolytic disease or anemia. The most modern control is the Doppler method. Treatment during pregnancy is an intravascular transfusion that can be repeated as needed. Prevention of Rh sensitization of Rh negative pregnant women is carried out by giving immunoglobulins after any procedure during pregnancy, abortion or childbirth.

Keywords: Rh immunization, hemolytic disease, prevention

Thesis contains: 33 pages, 10 pictures, 3 tables 17 references

Original in: Croatian

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. KRVNE GRUPE I RH FAKTOR	2
1.2. PATOFIZIOLOGIJA RH IMUNIZACIJA	3
1.3. ODREĐIVANJE OČEVOG I FETALNOG RH STATUSA	6
1.4. UČESTALOST	7
1.5. PREVENCIJA	8
1.6. DIJAGNOSTIKA IMUNIZACIJA	10
1.6.1. Direktni Coombsov test	11
1.6.2. Indirektni Coombsov test	11
1.7. ANTENATALNO TESTIRANJE	12
1.7.1. Pozitivan nalaz antigena u majčinoj cirkulaciji	13
1.7.2. Aminocenteza	14
1.7.3. Kordocenteza	15
1.7.4. Dopler metoda	16
1.8. LIJEČENJE	17
1.8.1. Intraperitonealna transfuzija	18
1.8.2. Intrauterina intravaskularna transfuzija	19
1.9. LIJEČENJE NOVOROĐENČEDA	20
1.9.1. Fototerapija	20
1.9.2. Eksangvinozna transfuzija	21
2. CILJ	22
3. RASPRAVA	23
4. ZAKLJUČAK	25
5. LITERATURA	26
6. ŽIVOTOPIS	28

1. UVOD

Prije ili tijekom trudnoće mogu se pojaviti rizični čimbenici od strane majke ili ploda koji uzrokuju komplikacije u trudnoći (2). Zbog današnje primjene profilakse anti D imunoglobulinima u kliničkoj praksi rijetko se susreće Rh imunizacija koja je početkom 20. stoljeća bila jedna od vodećih uzroka perinatalnog mortaliteta (1).

Kod Rh negativne trudnice, pojava protutijela u krvi na Rh pozitivan plod naziva se Rh senzibilizacija. Fetalni hidrops izazvan izrazitom fetalnom anemijom očituje se gomilanjem tkivne tekućine pod kožom fetusa i u organima (3).

Tijekom poroda najveći je kontakt krvi, te je najveća mogućnost da majka počne stvarati protutijela na dijete. Do Rh imunizacije doći će samo ako se antigeni od fetusa razlikuju od antigena majke (3).

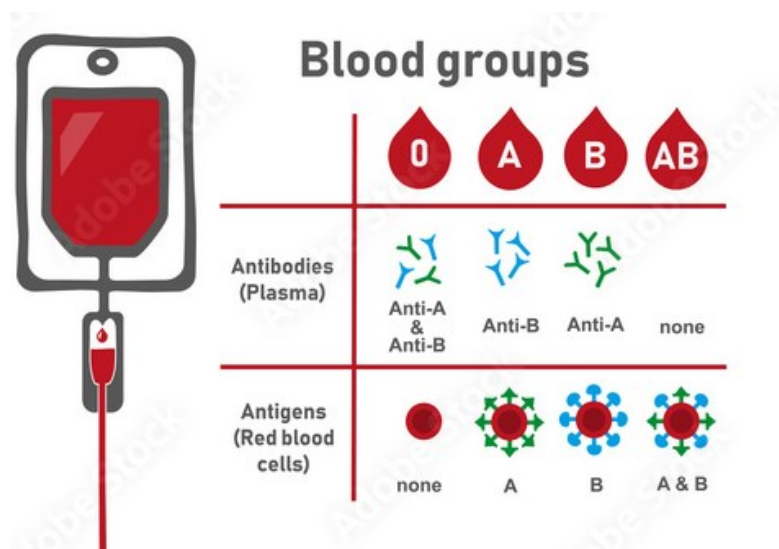
1.1. KRVNE GRUPE I RH FAKTOR

Krvne grupe podijeljene su na osnovi prisutnosti ili odsutnosti određenih molekula (antigena) na površini crvenih krvnih stanica (eritrocita) (Slika 1.). Danas je poznato oko 30 različitih sustava krvnih grupa. Ako je riječ o transfuziji krvi najvažniji sustav krvnih grupa su AB0 i Rh sustav (14).

Rh sustav definiran je sa 50-ak antigena od kojih nam je najvažniji D antigen jer najčešće dovodi do reakcije imunološkog sustava. Testiranjem na Rh(D) faktor ili Rh(D) antigen utvrđuje se njegova odsutnost ili prisutnost u krvi. Na osnovu tih rezultata krv se dijeli na:

- krv u kojoj se nalazi Rh(D) faktor odnosno Rh pozitivnu krv
- krv u kojoj se ne nalazi Rh(D) faktor odnosno Rh negativnu krv

Ako je osoba Rh negativna, a njena krv dođe u kontakt s krvi Rh pozitivne osobe dolazi do stvaranja protutijela anti Rh(D) koja napadaju crvene krvne stanice Rh pozitivne osobe (14).



Slika 1 Krvne grupe. Izvor (Internet). Dostupno na: shorturl.at/lnB19

1.2. PATOFIZIOLOGIJA RH IMUNIZACIJA

Rh inkompatibilnost označava neslaganje Rh grupe krvi trudnice s krvi djeteta. Ishod tog neslaganja je taj da žena stvara protutijela protiv eritrocita djeteta. Protutijela majke razaraju eritrocite djeteta te dovode do hemolitičke bolesti djeteta (2).

Do imunizacije majke dovodi nekoliko različitih antigenskih sustava. To su :

- Rh sustav
- AB0 sustav
- Rjeđe Kell, J, K, Fya

Sam Rh sustav karakteriziraju C, c, D, d, E, e antigeni. Osobe koje imaju D antigen u obliku DD ili Dd smatraju se Rh pozitivnim. Učestalost u populaciji je 82%. Rh negativna osoba je ona koja sadrži dd antigen. Za razvoj hemolitičke bolesti najvažniji nam je antigen D jer je on najjači imunogen (2).

Rh senzibilizacija je proces stvaranja imunoglobulinskih protutijela (IgM, IgG) kao imunološki odgovor na preosjetljivost majke na strane fetalne antigene. U prvoj trudnoći, Rh negativne majke nemaju antitijela na Rh (D) antigen jer senzibilizacija još nije nastupila. Zbog toga dijete u prvoj trudnoći ne oboljeva od hemolitičke bolesti. Ali pred kraj trudnoće kad majka dolazi u dodir sa krvi fetusa, odnosno u kontakt s eritrocitima i time postaje senzibilizirana jer majčin organizam počinje stvarati antitijela (5).

Uzroci Rh imunizacije mogu biti različiti (tablica 1):

1. Fetomaterialno krvarenje (za vrijeme trudnoće ili intrapartalno)
2. Transfuzije krvi
3. Ektopična trudnoća
4. Prekid trudnoće (namjerni ili slučajni)
5. Invazivni zahvati tijekom trudnoće (aminocenteza, kordocenteza...)
6. Trauma trbuha
7. Prijevremeno oljuštenje normalno nasjele posteljice
8. Ljuštenje posteljice nakon poroda

Tablica 1. Uzroci Rh imunizacije Izvor (Proizvoljno uz literaturu)

Imunološki odgovor je jako brz. U prvoj trudnoći zbog stvaranja IgM protutijela koji ne prelazi fetoplacentarnu barijeru problem većinom ne postoji. Zato je potrebno u idućoj trudnoći prilikom bilo kojeg zahvata paziti da nebi došlo do miješanja krvi i senzibilizacije majke koja dovodi do hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta (HBFN). Primarni imunosni odgovor očituje se 6 do 12 mjeseci nakon. Ukoliko se dogodi da je došlo do ponovnog kontakta sa Rh(D) antigenom, limfociti B počinju stvarati IgG protutijela koja prelaze fetoplacentarnu barijeru te uzrokuju hemolizu fetalnih eritrocita. Unutar nekoliko mjeseci, postepeno, razvija se anemija. Kao odgovor na anemiju, u fetusu se pokreće kompenzacijski mehanizam, što rezultira povećanom proizvodnjom crvenih krvnih stanica. Ti su mehanizmi kratkotrajni, a anemija se s vremenom može pogoršati. Pogoršanje anemije dovodi do razvoja metaboličkih problema, kao što su acidemija i hiperlaktatemija. Povišene razine laktata u pupčanoj veni, fetalni hidrops i smrt fetusa (1).

Hemolitička bolest fetusa i/ili novorođenčeta nastaje kao posljedica hemolize fetalnih eritrocita, zbog majčinog imunološkog odgovora odnosno stvaranja imunoglobulina G. Stupanj oštećenja fetusa od hemolitičke bolesti uvelike varira. Najlakša komplikacija je neonatalna anemija, zatim klinička žutica, a najteži oblik je ipak hidrops fetusa (Slika 3.) (7).

Stupanj anemije možemo podijeliti na fetalna hiperbilirubinemija i žutica, što u teškim slučajevima dovodi do ekstramedularne hematopoeze i stvaranja fetalnih crvenih krvnih stanica retikuloendotelnog sustava. Mehanizam nastanka hidropsa možemo podijeliti u 3 stupnja: anemija, hepatosplenomegalija, poremećaj u radu srca zbog izrazite anemije i hipoksemije (7).

Kod 25% hemolizom zahvaćenih fetusa, klinička slika, odnosno hiperbilirubinemija s mogućom bilirubinskom encefalopatijom i trajnim posljedicama na mozak, pojavljuje se tek poslije porođaja (Slika 2.). Brzi rast bilirubina u serumu preko 340 pa čak dosežući koncentraciju do 680. Česta je hipertrofija jetre i slezene. U perifernoj krvi javljaju se umjerena do teška anemija, eritroblastemija i retikulocitoza. Nadalje, između 3 i 5 dana života počinju se pojavljivati znakovi bilirubinske encefalopatije: sombolencija, hipotonija mišića i opistotonus, mišićni hipertonus, napadi toničko kloničnih grčeva, krikovi te zbog prodora bilirubina u bazalne ganglije dolazi do centralnog zatajenja disanja, gluhoće ili pak mentalne retardacija (7, 15).



Slika 2. Žutica kod novorođenčeta. Izvor (Internet). Dostupno na : shorturl.at/tHN06



Slika 3. Usporedba normalnog novorođenčeta i novorođenčeta sa neonatalnom hiperbilirubinemijom. Izvor: (Internet). Dostupno na: <https://www.zdravstveni.com/djeca/neonatalna-zutica/>

1.3. ODREĐIVANJE OČEVOG I FETALNOG RH STATUSA

Prilikom utvrđivanja RhD statusa oca potrebno je ispitati podatke o očinstvu. Ako je ta informacija pouzdana, a otac je RhD negativan, daljnje kontrole nisu potrebne jer će dijete biti RhD negativno. Ako je otac RhD-pozitivan, treba odrediti očev zigot jer postoji 50% šanse da će otac biti RhD-pozitivan homozigot ili 50% RhD-pozitivan heterozigot. Očev zigot se tradicionalno određivao serološkim metodama, a u novije vrijeme i metodama lančane reakcije polimeraze (PCR). Prilikom izračunavanja vjerojatnosti očeve zigotnosti serološkim metodama, transfuzionist je koristio lako dostupne empirijske tablice, podatke o očinskim Rh C/c i E/e antigenima, Rh status njegove ranije rođene djece i podatke o rasnoj pripadnosti oca. Serološka metoda za dijagnozu očevog RhD fenotipa s 97% točnosti (8).

PCR metoda za dijagnosticiranje očevog RhD genotipa je gotovo 100% točna u određivanju zigota. Ako je otac RhD pozitivan homozigot, potreban je daljnji nadzor jer će dijete biti RhD pozitivno. Ako je otac RhD-pozitivan heterozigot, potrebno je utvrditi RhD status fetusa jer postoji 50% šanse da će fetus biti Rh-negativan. Prije nekoliko godina u Hrvatskoj je dijagnoza postavljena PCR analizom fetalne DNK u amniotskoj tekućini iz amniocenteze. Neuspješno dijagnosticiranje RhD negativnog fetusa na vrijeme rezultira nepotrebnim dijagnostičkim postupcima i kontrolama te nepotrebnom frustracijom trudnica (8).

1.4. UČESTALOST

Oko 15% žena u našoj populaciji je Rh D negativno. Broj također ovisi i o rasnoj podjeljenosti. Rh imunizacija je jedan od vodećih uzroka perinatalne smrtnosti tijekom prošlog stoljeća. Uvođenjem profilaktičke imunoglobulinske terapije za prevenciju bolesti i uvođenjem intravaskularnih i intraperitonealnih transfuzija krvi, stope mortaliteta su se smanjile čak 100 puta, te su danas otprilike 1-6/1000 (7).

Oko 17% Rh D-negativnih žena razvije alergije nakon poroda bez odgovarajućih mjera opreza. Rijetko se Rh senzibilizacija također može pojaviti u trudnica, žena koje su primile profilaksu, ali nisu imale dovoljnu profilaksu zbog povećane transfuzije krvi majke. To se može odrediti Kleihauer-Betke testom, koji određuje količinu transfuzirane krvi majke i, ako je potrebno, daje dodatni anti-D-imunoglobulin (7). Test bi se trebao provesti 2 sata poslije porođaja. A stanja koja uzrokuju veća krvarenja su: mrtvorodeno dijete, blizanačka trudnoća i porođaj, komplicirani porođaj ili porođaj carskim rezom, ručno ljuštenje posteljice, traume abdomena, neobjašnjeni fetalni hidrops. Zbog davanja velikih doza anti D imunoglobulina, ne provodi se nikakvo testiranje (7,6).

1.5. PREVENCIJA

Postoje odgovarajuće mjere opreza za najčešći oblik Rh imuniteta uzrokovan anti-D antitijelima. Prevencija uključuje identifikaciju neizravnog Coombsovog testa i primjenu anti-D imunoglobulina u Rh negativnih majki nakon porođaja, pobačaja, izvanmaterične trudnoće, abdominalne traume, invazivne kirurgije itd. Njegova uporaba postala je najvažniji postupak za smanjenje incidencije Rh imunizacija fetusa i novorođenčadi i rizik od razvoja hemolitičke bolesti (6). Organizirana profilaksa imunizacije započela je 1960-ih i postigla je izvanredne rezultate. Anti-D-imunoglobulin za profilaksu se dobiva iz plazme. Nakon injekcije, maksimalna vrijednost u plazmi postiže se vrlo brzo i traje do 3 mjeseca. Ako se anti-D imunoglobulini daju tijekom trudnoće, oni prolaze placentnu barijeru i vežu se na fetalne crvene krvne stanice i sprječavaju njihovu hemolizu (7).

Ukoliko RhD negativna majka rodi RhD pozitivno dijete, treba u roku od 72 sata dobiti 300 µg anti-D-imunoglobulina. Veće su doze potrebne u slučajevima opsežnijeg feto-maternalnog krvarenja.
Ukoliko nije ordinirana adekvatna profilaksa, a bila je indicirana, ima smisla dati istu dozu anti-D-imunoglobulina i do 28 dana od potencijalno senzibilizirajućeg incidenta.
Ako je majka RhD negativna te nosi dokazano RhD pozitivno dijete ili je krvna grupa djeteta nepoznata, u cilju profilakse majci se u 28. tjednu trudnoće daje 300 µg anti-D-imunoglobulina.
Svim trudnicama (i RhD negativnim i pozitivnim) potrebno je, pri prvom posjetu liječniku kao i u 28. tjednu trudnoće, učiniti probir za aloantitijela u vidu indirektnog antiglobulinskog testa.
U svim slučajevima kada je otac djeteta poznat, potrebno je ukoliko je majka djeteta RhD negativna, odrediti i Rh faktor oca, kako bi se izbjeglo nepotrebno davanje anti-S-imunoglobulina tijekom trudnoće.
Trudnice sa »slabim D« – RhD pozitivne ne trebaju dobivati anti-D imunoglobulin
Nakon pobačaja prije 12. tjedna trudnoće potrebno je nesenzibiliziranim RhD negativnim ženama ordinirati anti-D-imunoglobulin u minimalnoj dozi od 120 µg, a ukoliko je do pobačaja došlo nakon 12. tjedna trudnoće, dozu anti-D imunoglobulina valja povisiti na 300 µg.
U slučaju izvanmaterične trudnoće RhD negativne majke do 12. tjedna treba dati anti-D-imunoglobulin u dozi od 120 µg, a ako je trajanje trudnoće duže od 12. tjedana, u dozi od 300 µg.
Anti-D-imunoglobulin treba dati svakoj nesenzibiliziranoj RhD negativnoj ženi kod molarne trudnoće.

Kod invazivne dijagnostike (amniocenteza, kordocenteza i sl.), potrebno je svakoj nesenzibiliziranoj Rh-D negativnoj trudnici dati anti-D-imunoglobulin u dozi od 300 µg. Kod biopsije korionskih resica prije 12. tjedna trudnoće daje se anti-D-imunoglobulin u dozi od 120 µg, a ukoliko je zahvat izveden nakon 12. tjedna, dozu je potrebno povišiti na 300 µg

Kod abrupcije, krvarenja zbog placente previje ili traume trbuha, potrebno je kvantificirati fetomaternalno krvarenje kako bi se korigirala doza anti-Dimunoglobulina. Za svakih 0.5 mL fetalnih eritrocita potrebno je dati dodatnih 10 µg anti-D imunoglobulina.

Tablica 2. „Preporuke imunoprofilakse u svrhu prevencije Rh imunizacije objavljene od strane Royal College of Obstetricians and Gynaecologist Ujedinjenog Kraljevstva te Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada“ (16,17)

1.6. DIJAGNOSTIKA IMUNIZACIJA

Osnova imunodijagnoze je određivanje prisutnosti i titra antitijela u serumu trudnica. Vrijednosti titra određene su različitim testovima i izražene kao najveće razrjeđenje s pozitivnom reakcijom aglutinacije. U kliničkoj praksi za određivanje prisutnosti i koncentracije IgG protutijela najčešće se koristi ljudski neizravni antiglobulinski test nazvan neizravni Coombsov test (ICT). Testovi na fiziološku otopinu i albumin su manje pouzdani i povremeno se koriste. Prvi određuje prisutnost i koncentraciju IgM antitijela, drugi određuje prisutnost i koncentraciju IgM i IgG protutijela (11). ICT titri za fetalnu anemiju razlikuju se od laboratorija do laboratorija i mogu varirati od 1:8 do 1:32. U Hrvatskoj je ograničeni titar za prvu imunizaciju bio uglavnom 1:32, a rjeđe 1:16. U vrijeme prve imunizacije preporuča se određivati ICT mjesečno do 24 ili 28 tjedana, zatim svakih 14 dana (8).

ICT pozitivnost ukazuje na Rh senzibilizaciju i pravila za povećane titre. Pogoršanje fetalne anemije općenito je učinkovito za prvu imunizaciju. Kod trudnica prethodna procjena Rh senzibilizacije na temelju titra i teških oblika fetalne anemije kinetika antitijela je nepouzdana. Trebalo bi razmotriti i prethodne mogućnosti imune trudnice s RhD negativnim fetusima koje su trenutno trudne mogu se povećati titri anti-D antitijela čak i iznad granične vrijednosti. Također, mogući su i rijetki primjer blage fetalne anemije s vrlo visokim ICT vrijednostima stotine ili čak tisuće (8).

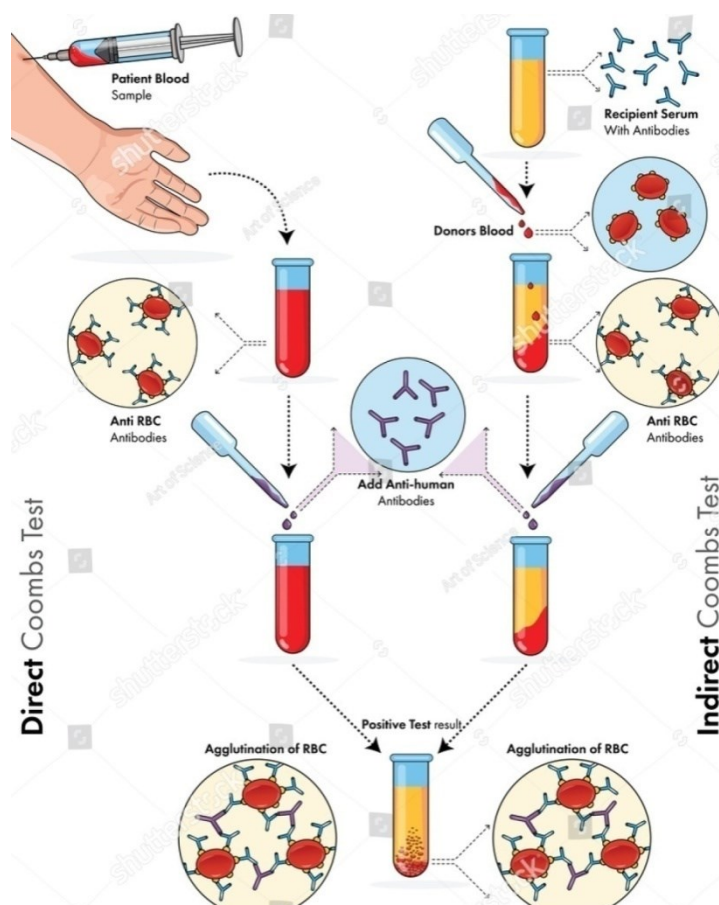
S druge strane, postoje i primjeri suprotnog teškog oblika fetalne anemije ICT prag. Kliničari bi trebali biti svjesni ove mogućnosti jer je jasno je da antigeni potencijal RhD antigena i imunološki odgovor majke nisu jedinstveno i potpuno razjašnjeni (8). Razina cirkulirajućih protutijela od 15 IU/mL definirana je kao potrebni su invazivni dijagnostički postupci. Može se izvesti aglutinacijski test odredite prisutnost IgM i IgG antitijela. Ali najčešće dijagnoza antiglobulinski ili Coombsov test. Coombsov test ili antiglobulinski test (AGT) odnosi se na dvije kliničke pretrage krvi koje se koriste u imunohematologiji i imunologija. Postoje dvije podvrste - izravni i neizravni Coombsov test (1,7,9).

1.6.1 Direktni Coombsov test

Izravni Coombsov test (DCT) služi za lokaciju antigena na površini eritrocita unutar tijela. Ovaj test otkriva IgG antitijela koja se vežu na površinu membrane eritema ili sistemskog kompleksa. Uzima se uzorak krvi, crvena krvna zrnca se ispiru i inkubiraju s globulinom zvanim Coombsovreagens. Ako se dogodi reakcija odnosno ako eritrociti u reakciji s Coombsovim reagensom stvore aglutinaciju eritrocita, kaže se da je direktni Coombsov test pozitivan (Slika 6.) (9).

1.6.2. Indirektni Coombsov test

Indirektni Coombsov test (ICT) služi za prenatalno testiranje trudnica i testiranje krvi u slučaju transfuzije. Test detektira antitijela protiv eritrocita koja se nalaze u plazmi. Ako dođe do aglutinacije, odnosno reakcije sa serumom, indirektni Coombsov test je pozitivan (9) (Slika 6).



Slika 6. Direktni i indirektni Coombsov test Izvor: (Internet). Dostupno na : <https://www.shutterstock.com/search/coombs+test>

1.7. ANTENATALNO TESTIRANJE

Prvim dolaskom u trudnoći kod liječnika rade se slijedeće pretrage: krvna grupa, Rh faktor te prisutnost određenih antitijela indirektnim Coombsovim testom. Kod Rh pozitivnih trudnica testiranje se ponavlja u 34 tjednu (3,7). Dok kod Rh negativnih test se ponavlja u 28 i 34 tj. Ako pretraga prikaže protutijela u titru višem od 1:8 i taj titar raste tokom trudnoće sumnja se na hemolitičku bolest fetusa (3).

Situacija se mijenja ako se tokom prvog testa početkom trudnoće otkrije senzibilizacija odnosno pronađu se protutijela. Takvu se trudnicu šalje u tercijalni centar na daljenjeresiranje i prati se daljni ishod trudnoće. Kontrolirati će se titar protutijela i ovisno o njemu, odlučivati će se o daljim metodama (7).

1.7.1. Pozitivan nalaz antigena u majčinoj cirkulaciji

Nakon što se pojave imunoglobulini G koji napadaju fetalne eritrocite tako što prelaze placenarnu barijeru. Te to dovodi do aglutinacije, agregacije i konačno do hemolize tih eritorocita (7).

U početku intrauterini fetus ima svoj kompezatorni mehanizam, pa najprije reagira povećanjem proizvodnje crvenih krvnih stanica u koštanoj srži i u ekstramedularnim lezijama koje nastaju rano. Budući da je slijed hemolize brži od stvaranja novih crvenih krvnih stanica, može doći do anemije i hipoksije fetusa. Progresija bolesti također ovisi o broju IgG protutijela i o tome kada se pojavljuju (Tablica 2) (7).

I.SKUPINA	Trudnice u kojih su prvi put u toj trudnoći utvrđena pozitivna protutijela.
II.SKUPINA	Trudnice s već ranije bolesnim djetetom, no anemija nije zahtijevala eksangvinotransfuziju poslije porođaja
III.SKUPINA	Trudnice čija su djeca već liječena eksangvinotransfuzijom
IV. SKUPINA	Trudnice čija su djeca umrla u trudnoći, porođaju ili poslije rođenja zbog hemolitičke bolesti, sve trudnice koje su primile transfuziju Rh-pozitivne krvi zbog velike količine protutijela

Tablica 3. Podjela trudnica Izvor: Kuvačić, I., Kurjak, A., Đelmiš, J. Porodništvo, Medicinska naklada, Zagreb. 2009;45:301-309.

1.7.2. Aminocenteza

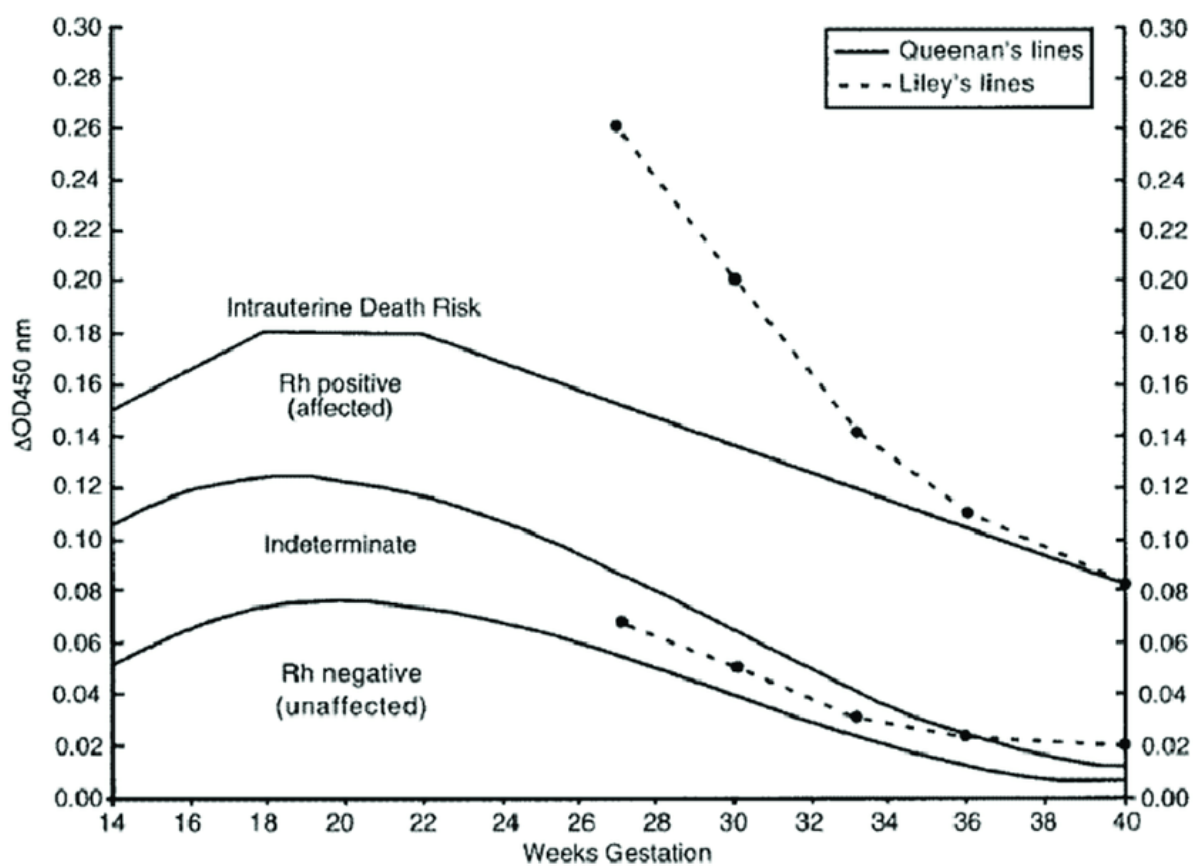
Donedavno se težina bolesti procjenjivala se mjerenjem titra antitijela u serumu majke i određivanjem bilirubina u plodovoj vodi. U Rh pozitivnih trudnica razna bilirubina u plodovoj vodi raste zbog hemolize sve većeg broja fetalnih eritrocita (1). Ako je titar protutijela veći od 1:32 postavlja se indikacija za aminocentezu. Dijagnostička načela temelje se na prepoznavanju težine fetalne anemije koja korelira sa razinama bilirubina u amnionskoj tekućini. Na valnoj duljini od 450nm uz pomoć spektrofotometrije određuje se bilirubin u amnijskoj tekućini (8). Dobivene vrijednosti bilirubina uspoređuju se s onima u normalnoj trudnoći a izražava se OD 450 bilirubina. Rezultati se unose u Lileyev dijagram u kojem se uspoređuje trajanje trudnoće s koncentracijom bilirubina. Dijele se u tri skupine : lake, srednje teške i teške slučajeve Rh imunizacije i hemolitičke bolesti (8). Jedina mana Lileyevog dijagrama je bila njegova nemogućnost dijagnostike prije 27tj. Stoga je Queenan nadogradio dijagram podjeljivši ga na 4 zone (1) :

- I. Rh negativni
- II. Neodređeni
- III. Rh pozitivni
- IV. Mogućnost intrauterine smrti

1.7.3. Kordocenteza

Perkutana aspiracija krvi iz pupkovine-PUBS (Percutaneous Umbilical Blood Sampling) ili kordocenteza primjenjuje se za dobivanje krvi fetusa od 12 tj do kraja trudnoće. Izvodi se kroz trbušnu stijenku trudnice uz ultrazvučno navođenje (7).

Dvostruki porast titra protutijela ili razine bilirubina u amnionskoj tekućini u zoni B i C po Lileyu dijagramu bili su u prošlosti jedni od razloga zašto se indicirala kordocenteza (Slika 7.). Danas se koristi isključivo za intrauterinu transfuziju (8). Aminocenteza i kordocenteza nose sa sobom velike rizike kao što su: infekcije, krvarenja, bradikardije, prsnućeplodovih ovoja i fetalna smrt (13).



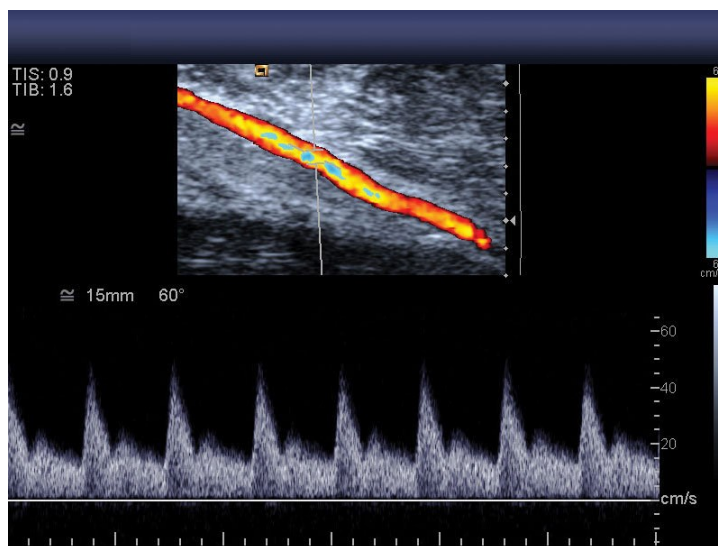
Slika 7. Lileyev i Queenanov dijagram. Izvor: (Internet). Dostupno na: shorturl.at/tyzCQ

1.7.4. Dopler metoda

Ovom metodom određuje se protok kroz središnju moždanu arteriju. Dopler metoda pokazala se kao uspješnija metoda i pri imunizaciji uzrokovanoj drugim protutijelima kao što su Kell gdje ne dolazi do hemolize eritrocita već supresije hematopoeze (7).

Kod fetalne anemije brzina protoka krvi zbog smanjenog viskoziteta, vazodilatacije moždanih krvnih žila i povećanja volumena srčanog udara. Vrijednosti koje prelaze 1,5 MoM (eng. Multipliesovermeridian) za gestacijsku dob uz 100% osjetljivost i 12% lažno pozitivnih nalaza ukazuju na srednje tešku ili tešku anemiju. Dopler metoda nam omogućava nadzirati rizični fetus i pouzdano inicirati intrauterinu transfuziju. Za izvođenje ovog testa koristi se srednja moždana arterija jer je ona najosjetljivija na hipoksiju (Slika 8). Također je veoma bitno da je fetus miran i u apneji (8).

Mjerenje se izvodi iza 18.tjedna, a razmak između mjerenja ovisi o rezultatima. Nakon 35og tjedna mjerenja nisu pouzdana zbog fetalnih kretnji i kretni fetalne respiracije. A cilj je do 35. tjedna poroditi plodove teške ili srednje teške anemije (8) .



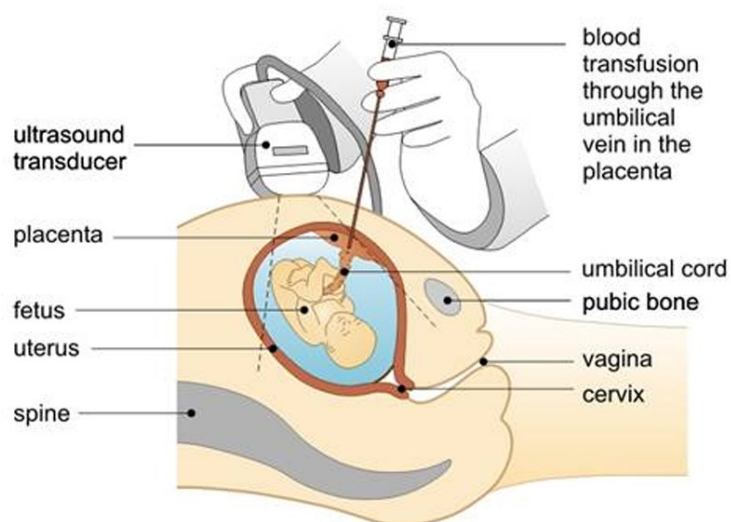
Slika 8. Doppler metoda. Izvor: (Internet). Dostupno na: <http://www.kozaric.ba/wp-content/uploads/2014/03/CD.jpg>

1.8. LIJEČENJE

Današnja terapija je intrauterintransfuzija. 1961. godine Liley proveo je prvu intraperitonealnu transfuziju koju je danas skoro potupuno zamjenila intrauterinaintravaskularna transfuzija (1,7). Danas se na temelju Dopler metode postavlja indikacija za intrauterinu transfuziju. Kordocentezom određujemo hematokrit fetusa i na temelju tih nalaza određujemo hoće li se raditi intraperitonealna ili intravaskularnansfuzija. Svakihematorit koji je niži od 25% smatra se da je indikacija za intravaskularnu transfuziju (7).

1.8.1. Intraperitonealna transfuzija

Princip ove transfuzije temelji se na davanju krvi u peritonealnu šupljinu fetusa. Ova metoda se koristi kad intravaskularna transfuzija nije moguća zbog položaja fetusa ili gestacijske dobi. Količina inicirane krvi računa se prema formuli; (tjedni-20)*10 (1). Uz nadzor ultrazvuka, idealno mjesto uboda je između mokraćnog mjehura djeteta i njegove pupkovine (Slika 9). Prvo se daje fiziološka otopina, a zatim krv brzinom 5-10ml/min, vodeći računa o fetalnim otkucajima srca (7).



Slika 9. Intraperitonealna transfuzija. Izvor: (Internet). Dostupno na: shorturl.at/mrUYH

1.8.2. Intrauterina intravaskularna transfuzija

1981. godine Rodeck je prvi uveo intravaskularnu transfuziju primjenom krvi kordocentezom. Pod sterilnim uvjetima te uz ultrazvuk igla se provodi kroz pupkovinu odnosno krvne žile u pupkovini. Za ovaj postupak treba biti specifična krv. Krv koja je negativna na zarazne bolesti, RhD negativna, 0 krvna grupa, s visokim hematokritom (75-80%). Krv treba biti svježa, ne starija od 72 sata (7,8).

Prije vršenja bilo kakvog zahvata trudnica mora potpisati pisani obrazac da je svjesna svih komplikacija te da zahvat može završiti hitnim carskim rezom. Mjesto punkcije treba biti dobro isplanirano. Idealno mjesto uboda je insercija pupkovine uz posteljicu. Igla koja se koristi za ovaj postupak najčešće je promjera 18-22G. Također je bitno da je fetus miran pa se za smirivanje kretnji fetusa dati miorelaksans (8). Prilikom odabira mjesta transfuzije između umbilikalne vene i arterije, ponovno razmatranje i još uvijek postoji. Transfuzija umbilikalne arterije je najbolja, za svaki slučaj druga arterija još može proći, što osigurava nesmetan nastavak trudnoće, pa će tako i proći transfuzirana krv, najprije dolazi do posteljice, gdje oksidira i smanjuje kiselost. Pristup pupkovinoj arteriji je znatno otežan, a nesreće s pupkovinom, pa ipak velik broj liječnika odlučuje se na transfuziju krvi u pupčanu venu. Šira je, manje je vjerojatno da će uzrokovati grčeve jer ima manje mišića i kraće vrijeme krvarenja jer je snižen krvni tlak, ali s velikom pažnjom se izvodi jer može samo 1 mL krvi izvan žile dovesti do tamponade i smrti fetusa (1).

Fetus prije transfuzije biva u hipovolemiji, no krv koja mu se daje bude dobro prihvaćena zbog otpuštanja prostaglandina E. Krv se daje brzinom 5-10ml/min uz kontrolu srčanih akcija ploda. Nakon toga se radi Dopler metoda za provjeru. Cilj je podići hematokrit. A iduća transfuzija se radi nakon par dana ili 2-3 tjedna ovisno o indikaciji ili potrebi. Stopa preživljavanja uz pomoć svih vrsta transfuzija je dobra ukoliko nije došlo do hidropsa (1).

1.9. LIJEČENJE NOVOROĐENČEDA

Liječenje novorođenčeta treba započeti odmah nakon poroda. Određivanjem Rh faktora, Coombsovog testa, krvne grupe, bilirubina i hemoglobina. Dijetetu je potreban intezivan nadzor. Liječenje također u rađaoni počinje reanimacijom anemičnog i anafilaktičkog djeteta. U slučaju teške anemije moramo napraviti transfuziju eritrocitima. Što se tiče nastavka liječenje dva su glavna postupka fototerapija i ekstrgvinozna transfuzija (15).

1.9.1. Fototerapija

Novorođenčad koja imaju žuticu, moraju biti izloženi su pod fluorescentno svjetlo koje im smanjuje koncentraciju nekonjugiranog bilirubina. Fototerapija pretvara nekonjugirani bilirubin u fotobilirubin odnosno izomere bilirubina. Ona je također smanjila postotak novorođenčadi i nedonoščadi koji bi završili na eksangvinoznoj transfuziji (15).

Fototerapija se izvodi tako da novorođenče s prekrivenim očima i spolovilom 12-24 obasjava florescentnim svjetlom (Slika 10.). Bitno je da se dijete hidrira i da ne dođe do pregrijavanja (15).



Slika 10. Fototerapija. Izvor: (Internet). Dostupno na: shorturl.at/blpvG

1.9.2. Eksangvinozna transfuzija

Eksangvinozna transfuzija odnosno izmjena krvi je jedan od načina liječenja anemije ili hemolitičke bolesti novorođenčeta, njom postizemo izmjenu krvi odnosno korekciju anemije. Postizemo odstranjenje protutijela iz krvi novorođenčeta, sniženje razine bilirubina i korekciju anemije (15).

Plastični kateter i jednostavni uređaj se provodi kroz umbilikarnu venu te se po 5 ili 10 ml krvi izmjenjuje s krvnim pripravkom. Tako se prilikom jedednog sata izmjeni dvostruki volumen krvi djeteta (85% krvi davaoca) (15).

Za uspostavu indikacije za primjenu ove terapije potrebna je anamneza gdje su nam navedeni svi prethodni laboratorijski nalazi, razina antitijela, količina bilirubina i sl., uz anamnezu bitna nam je klinička slika te nalaz krvi iz pupkovine. Indikacije za primjenu su: pozitivan direktni Coombsov test, hemoglobin koji je niži od 120/140g/L ili doze bilirubina veće od 70 μ mol/L. Ako dijete nema potrebe za tranfuzijom treba ga nadzirati i mjeriti mu koncentraciju bilirubina svako 6-12 sati (15).

2. CILJ

Cilj, odnosno svrha ovog završnog rada je prikazati i opisati Rh imunizaciju, uzroke nastanka, kod koga se javlja, kako se dijagnosticira, a isto tako i prikazati vrste liječenja i prevencije.

3. RASPRAVA

Tijekom prve trudnoće dijete je sigurno, jer ne dolazi do senzibilizacije. Dok u svakoj idućoj trudnoći dijete može biti izloženo anemiji različitog stupnja zbog prodora antitijela majke preko posteljice u krvotok djeteta uzrokujući razaranje eritrocita fetusa.

Najuspješnija metoda prevencije imunizacije majke je uvedena 1961. godine od Fin-a i suradnika, a to je davanje anti RhD imunoglobulina nakon porođaja. S ovom metodom smanjila se učestalost RhD imunizacije na 1-2,2%. Prevencija se provodi ukoliko se smatra da može doći do skrivenih krvarenja koja mogu dovesti do senzibilizacije (5).

Svakoj trudnici se određuje krvna grupa, Rh faktor, prisutnosti određenih antitijela u krvi te joj se radi Coombsov test. Test se ponavlja u 34 tjednu trudnoće slučaju da je majka RhD pozitivna (3,7). Ukoliko je trudnica RhD negativna test se ponavlja 2 puta i to u 28. i 34. gestacijskom tjednu. U 28. tjednu se provjerava rutinski da bi vidjeli u kojih se trudnica razvila imunizacija od prvog testiranja. U 36. tjednu testiranje nije precizno i otkriju se naknadno stvorene imunizacije te su troškovi testiranja preveliki. U 90% slučajeva teške HBFN posljedica je imunizacije u prvoj trudnoći pokazala su neka studija (10). Provođenjem imunoprofilakse za vrijeme i nakon trudnoće učestalost anti-D protutijela smanjila se na 0,1-0,5% (5).

Kada se otkrije da je došlo do senzibilizacije, trudnica se upućuje u bolnicu te joj se tamo omogućava sigurno praćenje daljnje trudnoće i sprječava se nastanak komplikacija. Danas se sve manje koriste invazivne metode poput aminocenteze (određivanje bilirubina u plodovoj vodi) te kordocenteza (uzimanje krvi fetusa za analizu) zbog mogućih komplikacija. Stoga se umjesto invazivnih koriste više one ne invazivne poput Dopler metode. Ta metoda postala je „zlatni standard“ u određivanju Rh imunizacije jer se zbog anemije i posljedične hipoksije na koju je moždano tkivo osjetljivo ubrzava protok kroz moždane krvne žile (1).

Nakon poroda RhD negativne roditelje djetetu se određuje krvna grupa i Rh faktor. Ukoliko je dijete RhD pozitivno i Coombsov test je pozitivan, roditelji se u roku od 72 sata daje 300 µg anti-Dimunoglobulina (RhoGAM) za zaštitu od senzibilizacije. Te se on daje kod svakog sljedećeg porođaja RhD pozitivnog djeteta. Međutim ako je dijete Rh negativno nije potreban nikakav postupak. Kod bilo koje vrste pobačaja, kordocenteze, amniocenteze,

krvarenja iz maternice ili ozljede tijekom trudnoće prima se RhoGAM. On se može primiti do 28 dana nakon događaja (11).

Nakon svakog poroda mogućnost senzibilizacije raste za 15-20% , ali kod žena koje prime imunoprofilaksu taj mogućnost je 1% (6).

4. ZAKLJUČAK

Multidisciplinarni pristup Rh imunizaciji je iznimno važan jer jedino neonatolog, transfuziolog i perinatolog zajedničkim odlukama mogu doprinjeti sprječavanju nastanka Rh senzibilizacije, najboljoj skrbi za ugroženo novorođenče (HBNF) te ponajboljoj skrbi za majku (5).

Jedna od najvažnijih stvari u početku trudnoće, a i kasnije je testiranje te rano otkrivanje Rh senzibilizacije te sprječavanje nastanka daljnjih komplikacija.

Najvažnija prevencija koja se provodi i u Hrvatskoj je davanje injekcija imunoglobulina (Rho GAM) nakon bilo kakve sumnje na krvarenje za vrijeme ili nakon trudnoće, pobačaja ili aminocenteze.

5. LITERATURA

1. Matijević, R., Knežević, M.: Novije spoznaje u dijagnostici, liječenju i prevenciji Rh imunizacije. *GynaecolPerinatol* 2009; 18(2):66-71.

2. Harni, V.: Komplikacije u trudnoći, 2./2013. URL:

<http://www.poliklinika-harni.hr/Komplikacije-u-trudnoci.aspx>

3. Rh inkopatibilitet. URL:

http://www.kolevka.org/zenski_sterilitet/RH_inkopatibilitet.htm

4. Harni, V.: Rh inkompatibilnost, 2./2013. URL:

<http://www.poliklinika-harni.hr/Rh-inkompatibilnost.aspx>

5. Starčević, M., Mataija, M., Sović, D., Dodig, J., Matijević, R., Kukuruzović, M.: Važnost antenatalne imunopofilakse u prevenciji hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. *Acta Med Croatica*. 2011;65:49-54.

6. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis, 2011. Green-top

Guideline No.22

7. Kuvačić, I., Kurjak, A., Đelmiš, J. *Porodništvo, Medicinska naklada, Zagreb*. 2009;45:301-309.

8. Mišković B., Laušin I.: Dijagnostika i liječenje Rh imunizacije. *GynaecolPerinatol*. 2012;21(4):146–153.

9. Coombsov test. PerpetuumLab. 2012. URL:

http://perpetuum-lab.com.hr/medicinski_eponimi/_/c-d/coombsov-test-r107

10. Dajak, S., Roje, D., Hundrić Hašpel, Ž., Erceg Maglić, P.: The importance of antenatal prevention of RhD immunisation in the first pregnancy. *Blood Transfus* 2014;12:410-5.

11. Eisenberg, A., Murkoff, H. E., Hathaway, S. E.: Što očekivati u trudnoći; Rh nepodudarnost. 9./2012.
12. Krvne grupe - kako se nasljeđuje A, B, AB, ili 0 krvna grupa? [Internet]. PLIVAZdravlje.
<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/3217/Krvne-grupe.html>
13. Detti, L., Mari, G.: Noninvasive diagnosis of fetal anemia. *Clinical Obstet Gynecol.* 2003;46:923–930.
14. Istarske ljekarne: Rh- faktor. 2011. URL:
<http://istarske-ljekarne.hr/pdf/Rh.pdf>
15. Mardešić, D.: Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb; 2000.
16. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid GJ, Aerde JV, Wilson RD, Davies G, Desilets VA, Summers A, Wyatt P, Young DC. Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee. Prevention of Rh alloimmunisation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(9):765-73.
17. Use of anti-D Immunoglobulin for Rh prophylaxis, RCOG Guideline, 2002.

6. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Lukrecija Parađina

Datum i mjesto rođenja: 14.12.2000., Split

Adresa: Gašpini 23, 21210 Solin

Mobitel: 095 726 3298

E-mail: lukrecija.paradina@gmail.com

OBRAZOVANJE

2019.-2022. Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija, smjer: Primaljstvo

2015.-2019.- Zdravstvena škola, Split, smjer; Laboratorijski tehničar

VJEŠTINE

Vozačka dozvola: AM/B

Volontiranje:

2013.-2022. Zbor hrvatskih rukometnih sudaca

Dječji dom Maestral

Jezične vještine:

Materinji jezik: hrvatski

Engleski: Slušanje C1, Čitanje B2, Govorna produkcija B2, Govorna interakcija C1, Pisanje B2

Digitalne vještine:

Pouzdana korištenje interneta, MS Office_a, društvenih mreža