

# Učestalost pojavnosti Rh senzibilizacija kod trudnica u sjeverozapadnoj Hrvatskoj

---

Perković, Tatjana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:855367>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Tatjana Perković**

**UČESTALOST POJAVNOSTI RH  
SENZIBILIZACIJA KOD TRUDNICA U  
SJEVEROZAPADNOJ HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Tatjana Perković**

**UČESTALOST POJAVNOSTI RH  
SENZIBILIZACIJA KOD TRUDNICA U  
SJEVEROZAPADNOJ HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

*Zahvaljujem Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu na svim pruženim prilikama u mom životu. Hvala doc. prim. dr. sc. Ireni Jukić na predloženoj temi i stručnom vodstvu te na svim oblicima podrške, razumijevanju, vremenu i savjetima koje ste mi udijelili od daleke 2000. godine pa sve do danas. Vi ste vjetar koji me tjerao naprijed i bez kojeg ne bi bila danas tu gdje jesam.*

*Veliko hvala mom dragom kolegi Milivoju Hercegu koji mi je pomogao s podacima koji su korišteni u ovom radu.*

*Dr. sc. Ani Hećimović, dr. med. iz Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu zahvaljujem na pomoći pri statističkoj obradi rezultata.*

*Zahvaljujem svim profesorima na Medicinskom fakultetu Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku na razumijevanju, prenesenom znanju, vještinama i ugodnim predavanjima tijekom mog dvogodišnjeg studiranja.*

*Hvala mojim kolegama koji su mi uljepšali studentske dane i samim time olakšali moje studiranje u Osijeku.*

*Posebnu zahvalnost želim iskazati svojoj obitelji koja je uz mene u svemu što radim. Hvala vam na svim odricanjima i na svemu što ste učinili za mene.*

Rad je ostvaren u Hrvatskom Zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Irena Jukić, dr. med.

Rad ima 42 lista, 12 tablica i 6 slika.

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Eritrocitne krvne grupe.....	1
1.1.1. Struktura eritrocitnih antigena.....	2
1.1.2. Protutijela .....	2
1.2. Rh-imunizacija .....	3
1.3. Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) .....	4
1.4. Antenatalno ispitivanje trudnica.....	5
1.4.1. Dodatna imunohematološka testiranja tijekom trudnoće.....	5
1.4.2. Imuhematološka ispitivanja nakon poroda.....	6
1.4.3. Određivanje očevog RhD statusa .....	6
1.5. Liječenje .....	8
1.6. Profilaksa (zaštita) .....	8
2. CILJEVI.....	9
3. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE .....	10
3.1. Ispitanici .....	10
3.2. Materijali .....	10
3.3. Metode imunohematoloških ispitivanja i obrade rezultata.....	14
3.4. Statističke metode.....	15
4. REZULTATI .....	16
5. RASPRAVA .....	28
6. ZAKLJUČAK.....	31
7. SAŽETAK .....	32
8. SUMMARY.....	33
9. LITERATURA .....	34
10. ŽIVOTOPIS.....	36

## POPIS KRATICA

IAT	Indirektni antiglobulinski test
SD	Standardna devijacija
PTHR	Poslijetransfuzijska hemolitička reakcija
HTR	Hemolitička transfuzijska reakcija
RCOG UK	Društvo porodničara i ginekologa UK
HBFN	Hemolitička bolest fetusa/novorođenčeta
DAT	Direktni antiglobulinski test
EDTA	Etilendiamintetraoctena kiselina
HZTM	Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu
PCR	Lančana reakcija polimerazom
AHG	Antihumani gamaglobulin
PBS	Fosfatom puferirana otopina soli
LISS	Otopina niske ionske jakosti koja pojačava reakciju između antieritrocitnih protutijela i eritrocitnih antigena
MTP	Mikrotitar ploče
BIS	Bolnički informacijski sustav
LIS	Laboratorijski informacijski sustav

## 1. UVOD

Jedna velika grana transfuzijske medicine - imunohematologija posvećena je ispitivanju određenih imunohematoloških reakcija između pojedinih sastojaka krvi. Imunohematologija se razvila zbog sprječavanja imunoloških reakcija na eritrocite koji su transfundirani i radi sigurnijeg transfuzijskog liječenja (1). Rizični čimbenici koji mogu izazvati komplikacije u samoj trudnoći mogu postojati od prije ili se pojaviti tijekom same trudnoće bilo od ploda ili od strane majke (2). Rh-imunizacija početkom prošlog stoljeća bila je vodeći uzrok perinatalnog mortaliteta, a u kliničkoj praksi danas se jako rijetko susreće zahvaljujući praćenju trudnoće, kao i korištenju profilakse anti-D imunoglobulinom (3).

Rh-imunizacija je jedna od ozbiljnih komplikacija trudnoće zbog pojave protutijela u krvi trudnice koja je RhD negativna, a nosi plod koji je RhD pozitivan. Protutijela prelaze posteljicu i vežu se za fetalne eritrocite. Na taj način izazivaju njihovo razaranje i raspadanje (hemoliza). Razaranje i raspadanje fetalnih eritrocita izazivaju fetalnu anemiju i sam porast bilirubina. Rh nepodudarnost nastaje ako se antigeni na fetalnim eritrocitima razlikuju od antigena koji su prisutni na eritrocitima majke (4).

### 1.1. Eritrocitne krvne grupe

Nazočnost antigena na ili u membrani eritrocita i protutijela na taj antigen definira sustav krvnih grupa. S obzirom kako se na eritrocitima nalazi više od 640 antigena svrstanih u tridesetak različitih sustava krvnih grupa, moramo znati da kliničko gledano eritrocitne krvne grupe nemaju jednako značenje (5).

Klinički značajna i najčešća protutijela su iz krvno-grupnih sustava ABO, Rh, Kell, Duffy i Kidd. Nešto manje klinički značajna protutijela su iz krvno-grupnih sustava MNS, P, Ii, Lewis i Lutheran. Sva protutijela iz navedenih krvno-grupnih sustava mogu uzrokovati poslijetransfuzijsku hemolitičku reakciju (PTHR), a hemolitičku bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) mogu uzrokovati samo neka od klinički značajnijih navedenih krvno-grupnih sustava. Klinički značaj bilo kojeg antieritrocitnog protutijela ovisi o više čimbenika kao što su sastav eritrocitnog antigena, njegova izraženost i broj istog na membrani eritrocita, o razredu i podrazredu, o količini protutijela (titar), o sposobnosti samog protutijela da prođe posteljicu i o imunološkoj aktivnosti same osobe (6).



### **1.1.1. Struktura eritrocitnih antigena**

Antigeni su kompleksne molekule koje imaju molekularnu težinu veću od 10 000 daltona. Onaj dio antigena koji reagira sa samim protutijelom naziva se epitop ili antigenska determinanta. Specifičnost imunološke reakcije ovisi o epitopu ili antigenskoj determinanti. Poznato je da na jednom antigenu može postojati više epitopa. Najbolji primjer takvog postojanja je RhD antigen koji ima devet različitih epitopa. Građa eritrocitnih antigena može biti ili ugljikohidratna ili proteinska. Eritrocitni antigeni imaju puno funkcija koji su vrlo važni za oblik stanice, funkciju stanice i život same stanice. Za prevenciju RhD imunizacije u trudnica i hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta (u daljnjem tekstu HBFN), kao i za sigurne transfuzije krvi u liječenju bolesnika te za dijagnozu i liječenje autoimunih bolesti vrlo je važno poznavanje antigena i protutijela eritrocitnih krvnih grupa (7).

### **1.1.2. Protutijela**

Protutijela su imunoglobulini koje razlikujemo prema razredima i podrazredima. Razredi imunoglobulina su IgM, IgG, IgA, IgE, IgD, a podrazredi imunoglobulina su IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Protutijela se dijele na prirodna i imuna protutijela. Prirodna protutijela pretežno pripadaju IgM razredu i to su protutijela koja čovjek stvara sam na antigene iz okoliša. Imuna protutijela pretežno pripadaju IgG razredu i nastaju nakon doticaja s antigenom nekog drugog čovjeka. To se najčešće događa tijekom transfuzije ili nakon transfuzije krvnih pripravaka te tijekom trudnoće. Kada dolazi do stvaranja protutijela na određeni antigen, takvu pojavu nazivamo imunizacijom. Postoje dvije vrste imunizacija, a to su primarna i sekundarna imunizacija. Primarna imunizacija je prvi susret s antigenom i tako se najprije stvaraju protutijela IgM razreda, a nakon IgM razreda i stvaranje IgG razreda. Tako dolazi do stvaranja limfocita koji su odgovorni za imunološko pamćenje (memorijski limfociti). Zbog tih memorijskih limfocita možemo prepoznati sekundarnu imunizaciju koju prati brzi porast količine protutijela (titra) koja pripadaju IgG razredu (8).

## 1.2. Rh-imunizacija

Rh sustav karakteriziraju antigeni C, c, D, d, E, e. Osobe koje posjeduju D antigen na eritrocitima su definirane kao RhD pozitivne, a ukoliko je osoba RhD negativna, ima prisutna oba d antigena. Rh nepodudarnost (inkompatibilnost) nastaje u slučaju kada je trudnica RhD negativna (ima oba dd antigena), a fetus RhD pozitivan (ima oba DD antigena ili kombinaciju Dd) (9). S obzirom da je D antigen najjači imunogen iz Rh sustava, on je i najčešći uzrok HBFN-a (10).

Rh-imunizacija je proces u kojem se stvaraju protutijela (imunoglobulini IgM i IgG), kao odgovor imunološkog sustava na imunizaciju majke stranim antigenima koji se nalaze na eritrocitima fetusa. Rh-imunizacija nastupa najčešće zbog fetomaternalnog krvarenja ili zbog transfuzije krvi. RhD negativne majke prije prve trudnoće nemaju protutijela protiv D antigena iz Rh sustava što znači da još nisu imunizirane. Zato tijekom prve trudnoće fetus ne obolijeva od HBFN-a, ali već krajem prve trudnoće i tijekom samog poroda određena količina eritrocita prelazi u cirkulaciju majke. To je dovoljno da majka počine reagirati stvaranjem anti-D protutijela protiv stranih eritrocita. Samim time majka postaje imunizirana (11).

Imunološki odgovor je vrlo brz. U prvoj trudnoći problem većinom ne postoji jer se stvaraju imunoglobulini IgM razreda koji ne prelaze fetoplacentarnu barijeru. Gdje god postoji mogućnost miješanja krvi ploda i majke, a nisu se primijenile mjere prevencije, dolazi do imunizacije imunološkog sustava majke i posljedica toga je razvoj HBFN-a. Primarni odgovor očituje se već od 6. tjedna trudnoće. Kod ponovne izloženosti RhD antigenu, memorijski limfociti će započeti stvaranje IgG protutijela. Ona prolaze fetoplacentarnu barijeru i dovode do agregacije i aglutinacije fetalnih eritrocita, a zatim i do njihove razgradnje. Kod sljedeće trudnoće RhD antigeni će se pojaviti u 30. danu trudnoće te će tako postojeći IgG koji je u cirkulaciji majke prijeći placentarnu barijeru i zatim se vezati na eritrocite fetusa. Anemija će se razvijati postupno tijekom par mjeseci. Srednja vrijednost hemoglobina kod ploda u trudnoći raste već od 100 g/L u 16. tjednu trudnoće pa do 150 g/L u 40. tjednu trudnoće uz standardnu devijaciju (SD) od 12 g/L. Sniženje SD za 2-4 upućuje na umjerenu anemiju, a sniženje više od 4 SD upućuje na tešku anemiju ploda. Kada dođe do anemije kao odgovor se kod fetusa pokreće kompenzatorni mehanizam gdje dolazi do pojačane eritropoeze. Takav mehanizam kratko traje, a anemija se s vremenom pogoršava. Samim pogoršanjem anemije doći će do razvoja metaboličkih poremećaja kao što su hiperlaktemija i acidemija. Razina laktata u umbilikalnoj

veni se povećava i tako dolazi do fetalnog hidropsa, a zatim i do smrti ploda (3). Aktivna imunizacija je poticanje stvaranja protutijela stranim antigenima, a pasivna imunizacija je zaštita prijenosom gotovih specifičnih protutijela (hiperimuni gamaglobulin) (1).

### **1.3. Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN)**

Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) je posljedica razgradnje djetetovih eritrocita protutijelima majke koja su preko posteljice tijekom trudnoće prošla iz krvotoka majke u krvotok djeteta. HBFN se počinje razvijati tijekom trudnoće, a jačina same bolesti varira od anemije i žutice bebe nakon poroda do smrti bebe prije rođenja.

Dijete tijekom trudnoće iz krvotoka majke dobiva kisik i hranjive tvari. Krvotok majke i djeteta je međusobno povezan u posteljici pa stoga postoji mogućnost prelaska eritrocita djeteta u majčin krvotok. U urednoj trudnoći se oni mogu dokazati već u drugom mjesecu trudnoće u cirkulaciji majke. Prelazak eritrocita djeteta u krvotok majke jače je izražen pred kraj same trudnoće tj. u zadnja tri mjeseca, ali je najjače izražen tijekom samog poroda. Pojačan prijelaz djetetovih eritrocita u cirkulaciju majke događa se tijekom namjernog ili spontanog pobačaja te svih dijagnostičkih invazivnih zahvata tijekom trudnoće. Imunološki sustav majke prepoznaje one antigene koje je dijete naslijedilo od oca, a ona ih nema. Oni su za imuni sustav majke strani čimbenici protiv kojih taj sustav počinje stvarati protutijela. Osim za vrijeme trudnoće majka može razviti eritrocitna protutijela i u slučaju da je za vrijeme života zbog neke bolesti morala primiti transfuziju krvi. Protutijela prolaze posteljicu, ulaze u djetetov krvotok nakon čega se vežu na antigene koje je dijete naslijedilo od oca te na taj način uzrokuju njihovu razgradnju i HBFN (3).

Imunizacija majke nastaje tijekom porođaja zbog ulaska eritrocita djeteta u krvotok majke. Iz tog razloga se HBFN najčešće zapaža u drugoj ili kasnijim trudnoćama osim ako sama majka nije bila imunizirana transfuzijama zbog neke bolesti. RhD imunizacija može se spriječiti primjenom hiperimunog anti-D gamaglobulina.

HBFN može imati umjerenu do tešku kliničku sliku, a rijetko može uzrokovati smrt novorođenčeta. Klinička slika ovisi o imunološkom odgovoru majke. Ako se HBFN ne liječi, dolazi do anemije, fetalnog hidropsa i same intrauterine smrti ploda. Laboratorijski nalazi koji su karakteristični za HBFN su sniženi broj eritrocita, snižena koncentracija hemoglobina,

povišen broj retikulocita i povišena koncentracija bilirubina u krvi što se očituje kao žutica. Kod određenog broja fetusa hemoliza se razvija poslije porođaja s kliničkom slikom hiperbilirubinemije i opasnosti od bilirubinske encefalopatije s neurološkim posljedicama. Umjeren odnosno blagi HBFN prolazi uz fototerapiju, dok je kod težeg oblika HBFN-a potrebna intrauterina transfuzija ili eksangvinotransfuzija (3).

## **1.4. Antenatalno ispitivanje trudnica**

Pri prvom posjetu ginekolog u primarnoj zdravstvenoj zaštiti upoznaje svaku trudnicu s rutinskim krvnim testovima, a to su određivanje krvne grupe i Rh faktora, IAT-a (indirektni antiglobulinski test) pri čemu se trudnice testiraju na prisutnost različitih protutijela u cirkulaciji. IAT se kod RhD pozitivnih trudnica tijekom trudnoće izvodi u 12. i 34. tjednu trudnoće, a kod RhD negativnih trudnica u 12., 28. i 34. tjednu trudnoće. Ukoliko nalaz IAT-a bude pozitivan, što ukazuje na prisutnost protutijela, postoji sumnja na HBFN (4).

Situacija se mijenja ako se na početku trudnoće testiranjem trudnice potvrdi senzibilizacija tj. pronađu pozitivna protutijela. Trudnicu koja ima takav nalaz treba uputiti u referentni centar gdje će se provesti adekvatno testiranje i pratiti tijek trudnoće. Pod praćenjem se podrazumijeva titar protutijela te će se ovisno o njemu pristupiti određenim metodama kad one budu indicirane (12).

### **1.4.1. Dodatna imunohematološka testiranja tijekom trudnoće**

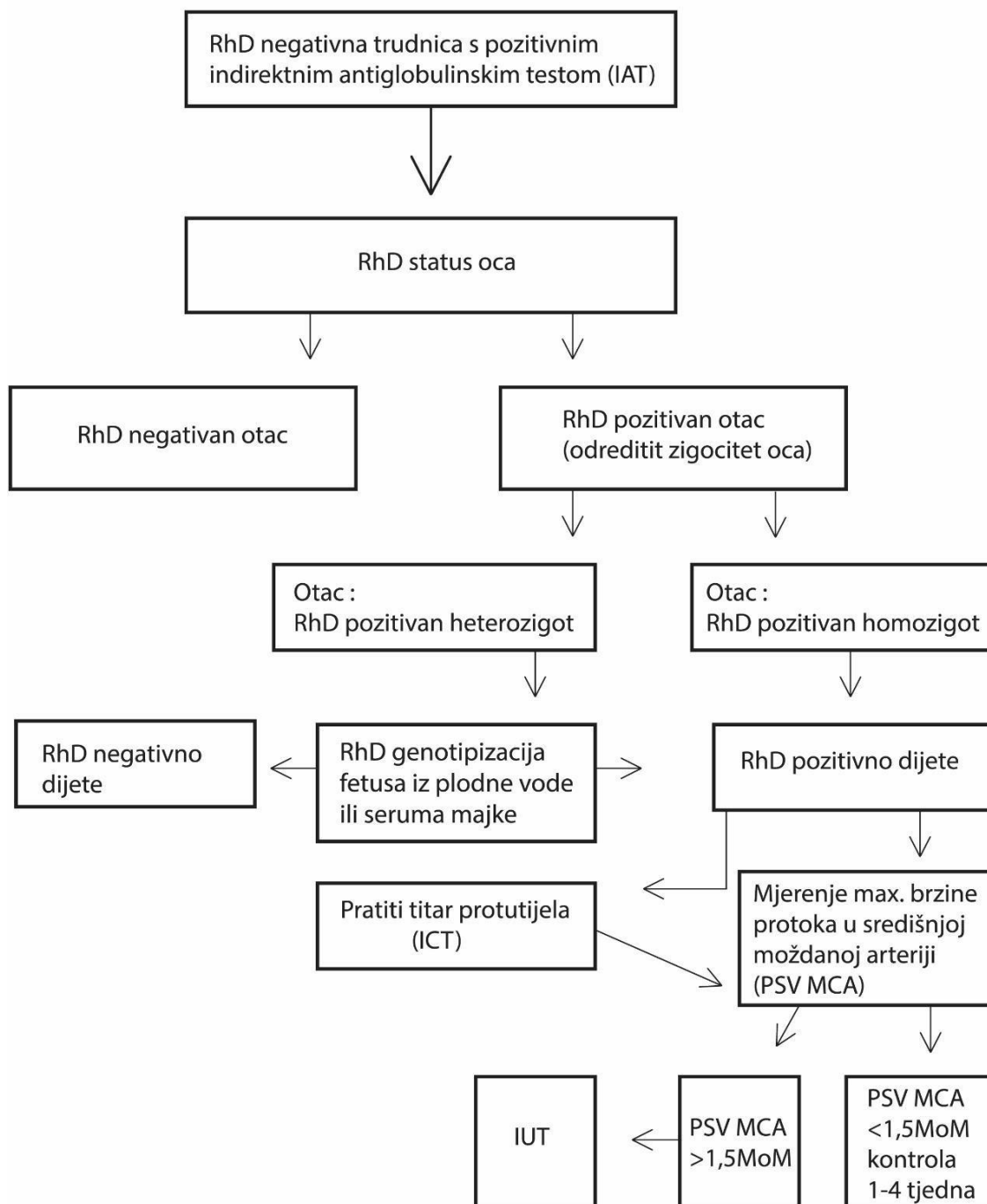
Svim trudnicama koje imaju pozitivan indirektni antiglobulinski test (IAT) obvezno se provode dodatna imunohematološka ispitivanja. Ispitivanje se provodi određivanjem titra protutijela i specifičnosti u uzorku krvi trudnice. S obzirom da je trudnica imunizirana iz uzorka krvi oca određuje se antigen na koji se trudnica imunizirala. Kod imuniziranih trudnica kontrole se provode svaka 4 tjedna do 28. tjedna trudnoće, a nakon 28. tjedna trudnoće kontrole se provode svaka 2 tjedna (6).

### **1.4.2. Imunohematološka ispitivanja nakon poroda**

Kod novorođenčadi s povišenom razinom bilirubina, kod majki krvne grupe O i kod novorođenčadi RhD negativnih majki izvodi se imunohematološko ispitivanje koje obuhvaća ABO i RhD te direktni antiglobulinski test (DAT). Ako nakon imunohematološkog ispitivanja dobijemo pozitivan nalaz DAT-a, moramo provesti dodatno imunohematološko ispitivanje koje uključuje određivanje elucije protutijela i određivanje specifičnosti protutijela. Tim imunohematološkim ispitivanjem potvrđuje se prisutnost majčinih protutijela na djetetovim eritrocitima te dokazuje uzrok HBFN. Nakon porođaja iz majčinog uzorka krvi vrši se ispitivanje IAT-a. Ako je nalaz pozitivan, vrši se identifikacija antieritrocitnih protutijela (11).

### **1.4.3. Određivanje očevog RhD statusa**

Kada dođe do određivanja očevog RhD statusa, svakako treba provjeriti podatak o očinstvu. Ako je podatak pouzdan i otac je RhD negativan, nisu potrebne daljnje kontrole jer će dijete svakako biti RhD negativno. Kada je otac RhD pozitivan, svakako treba odrediti zigocitet oca jer 50% postoji vjerojatnost da je otac RhD pozitivan homozigot tj. 50% RhD pozitivan heterozigot. Zigocitet oca se određuje serološkom metodom, dok se u novije vrijeme određuje PCR metodom, odnosno metodom lančane reakcije polimerazom. Kod izračuna vjerojatnosti zigociteta oca u serološkim metodama transfuziolog koristi podatke o očevim Rh C/c i E/e antigenima, gotove empirijske tablice, Rh status prethodno rođene djece itd. Serološkom metodom postavlja se dijagnoza očevog RhD fenotipa i točnost te metode doseže do 97%. PCR metodom postavlja se dijagnoza očevog RhD genotipa i točnost te metode je praktički 100%. Ako je otac djeteta RhD pozitivan homozigot, bit će potreban daljnji nadzor nad trudnoćom jer će dijete biti RhD pozitivno. Ako je otac djeteta RhD pozitivan heterozigot, postoji 50% vjerojatnosti da je fetus RhD negativan. U Hrvatskoj se unatrag nekoliko godina dijagnoza postavlja PCR metodom fetalne DNA iz plodne vode koju dobivamo amniocintezom. Ako se ne postavi prava dijagnoza, posljedice su suvišne dijagnostičke kontrole i postupci te nepotrebni stres za samu trudnicu (13).



Slika 1. Algoritam dijagnostičkih postupaka za RhD imunizacije prilagođen prema Mišković B, Laušin I. Dijagnostika i liječenje Rh imunizacije. Gynaecol Perinatol (13).

## 1.5. Liječenje

U liječenju HBFN-a povijesno su se primjenjivale razne metode poput plazmafereze, imunosupresivne terapije te posebno pripremljenih krvnih pripravaka. U današnje vrijeme se liječenje odnosno terapija sastoji od intrauterinih transfuzija. Prva takva transfuzija je provedena 1961. godine u obliku intraperitonealne transfuzije koja je danas u potpunosti zamijenjena intrauterinom transfuzijom, a izveo ju je Liley (3, 12).

Indikacija za intrauterinu transfuziju danas se postavlja na temelju procjene fetalne anemije koja se mjeri brzinom protoka kroz središnju moždanu arteriju. Uzorak fetalne krvi uzima se kordocentezom koja je jedna od invazivnih metoda te prema nalazu hematokrita možemo odrediti kome će se raditi intraperitonealna, a kome intrauterina transfuzija. Indikacija za intrauterinu transfuziju je hematokrit manji od 25% (12).

Liječenje novorođenčeta započinje mjerenjem koncentracije bilirubina, hematokrita, koncentracija hemoglobina, određivanjem krvne grupe i RhD statusa te DAT-a iz krvi pupkovine. Novorođenče s HBFN-om ugrozu u prvim satima nakon poroda čini anemija, a nakon toga hiperbilirubinemija. Dva glavna postupka za liječenje koja pomažu takvom djetetu su fototerapija kojom smanjujemo koncentraciju bilirubina te eksangvino transfuzija koja zamjenjuje fetalnu krv svježim eritrocitima (15).

## 1.6. Profilaksa (zaštita)

RhD profilaksa se odvija sukladno dobivenim rezultatima imunohematološkog ispitivanja tijekom trudnoće i nakon poroda. Vrlo važnu ulogu ima ginekolog u primarnoj zdravstvenoj zaštiti gdje prilikom prvog pregleda upozna trudnicu s važnosti imunohematološkog testiranja, posebno ako je poznato da je ta ista trudnica RhD negativna. RhD profilaksu je potrebno provesti unutar 72 sata nakon poroda kod svih imunizacijskih događaja tijekom trudnoće ili kod samog prekida trudnoće. Vrlo je važno primijeniti hiperimuni anti-D globulin u svakoj trudnoći i nakon svakog imunizacijskog događaja (6, 14).

## **2. CILJEVI**

Cilj ovog rada je ispitati učestalost pojavnosti Rh-imunizacija, te utvrditi protutijela koja su bila uzrok pozitivnog indirektnog antiglobulinskog testa (IAT) kod trudnica u razdoblju od 2012. do 2017. godine u sjeverozapadnoj Hrvatskoj koje su testirane u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu.



### **3. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje su uključene sve trudnice čiji su uzorci krvi ispitivani u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu (HZTM) tijekom šestogodišnjeg razdoblja u sjeverozapadnoj Hrvatskoj od 2012. do 2017. godine. Imunohematološka ispitivanja su izvršena na uzorcima krvi koji su uzeti u epruvetu s antikoagulantnom otopinom ili bez nje.

Ispitanice su podijeljene u dvije skupine. Prvu skupinu čine trudnice koje su imunizirane, a drugu skupinu čine trudnice koje nisu imunizirane.

#### **3.2. Materijali**

Uzorak se uzimao u epruvetu (slika 2) koja sadrži antikoagulantnu otopinu etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA), epruveta s ljubičastim čepom (BD-Plymouth, UK). Korišteni analizatori za imunohematološko ispitivanje su: Twin Sampler Swing (DiaMed, GmbH, Switzerland), Tango Optimo (Medical Diagnostics, GmbH, Germany), Tango Infinity (Medical Diagnostics, GmbH, Germany), IH-1000 System (DiaMed, GmbH, Switzerland).

E-Delphyn je informacijski sustav koji je prilagođen zakonodavnoj transfuzijskoj praksi u Republici Hrvatskoj, preporukama struke i zahtjevima Direktive Europske unije. Sljedljivost pruža izravan pristup podacima od davatelja do pacijenta. Putem mreže se integrira s drugim aplikacijama kao što su bolnički informacijski sustav (BIS) i labobatorijski informacijski sustav (LIS), te s laboratorijskom opremom. Jedinствена база података значи да постоји регистар давателја и пацијената у Републици Хрватској (16).

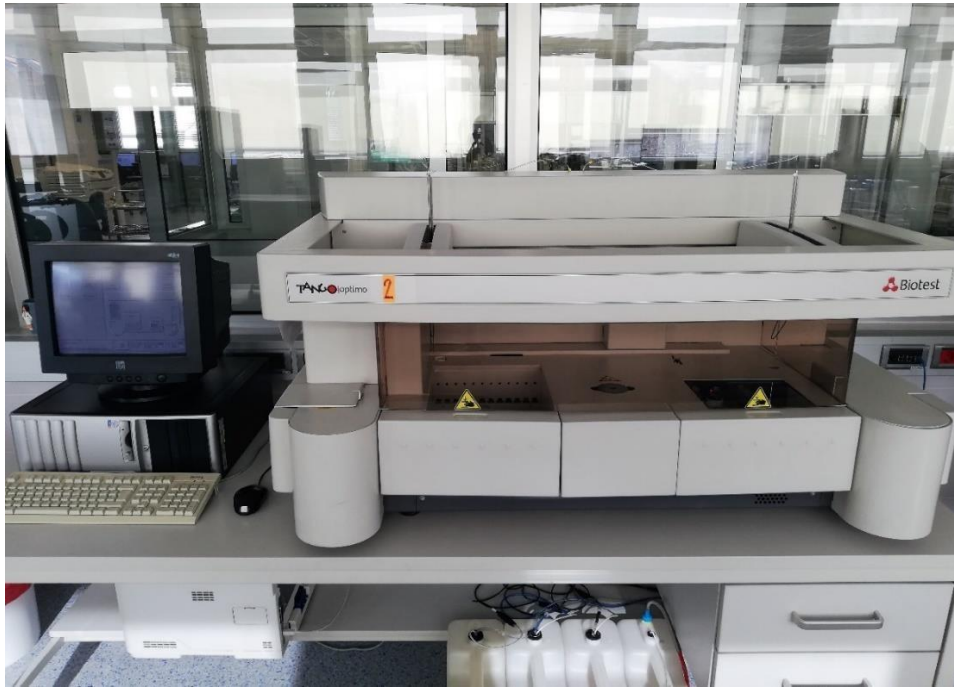


Slika 2. Epruveta za imunohematološke pretrage (fotografirala autorica rada)

Materijali koji se koriste za IAT, odnosno analizatore Tango Optimo (slika 3) i Tango Infinity (Slika 4) jesu:

- Mikrotitar ploče (MTP-Solidscreen II strip)
- P1, P2 - komercijalni poznati testni eritrociti (BioRad)
- MLB (LISS) - otopina niske ionske jakosti koja pojačava reakciju između antieritrocitnih protutijela i eritrocitnih antigena
- AHG - antihumani gamaglobulin
- PBS - fosfatom puferirana otopina soli.

Mikrotitar ploče (MTP) se koriste za izvođenje antiglobulinskog testa u čvrstoj fazi. Pogodne su za pretraživanje protutijela, identifikaciju protutijela, titar protutijela itd.



Slika 3. Tango Optimo (fotografirala autorica rada)



Slika 4. Tango Infinity (fotografirala autorica rada)

Materijali za IAT, odnosno analizatore Swing (slika 5), IH-1000 (slika 6) i ručnu metodu jesu:

- Mikrokartice : ID Card LISS/Coombs (DiaMed)
- Testni eritrociti 0,8 % ID-DiaCell I, II, III (DiaMed)
- Plazma ispitanika
- Mikropipeta 50 i 25  $\mu$ L
- Diamed inkubator na temperaturi od 37 °C
- DiaMed centrifuga



Slika 5. Twin sampler Swing (fotografirala autorica rada)



Slika 6. IH-1000 (fotografirala autorica rada)

### 3.3. Metode imunohematoloških ispitivanja i obrade rezultata

Imunohematološka ispitivanja su izvršena metodama u gel tehnologiji u mikrokarticama i metodom hemaglutinacije u mikrotitar pločama te pretraživanjem podataka iz informacijskog sustava e-Delphyn koji je prilagođen zakonodavnoj transfuzijskoj praksi u RH. Sljedljivost pruža izravan pristup podacima od davatelja do pacijenta, kao i sve relevantne podatke o testiranim trudnicama u umreženim transfuzijskim centrima.

Nadalje, metode koje se koriste prilikom korištenja analizatora Tango Optimo i Tango Infinity očituju se kroz sljedeće aktivnosti:

- Aparat ukapa 50  $\mu$ L plazme
- Zatim 50  $\mu$ L eritrocita (P1, P2) koji su razrijeđeni s MLB-om (LISS)
- Promiješa i stavlja u inkubator (37 °C) na 20 minuta
- Nakon toga centrifugira 3 minute
- Nakon centrifugiranja vrši pranje PBS-om pet puta

- Nakon izvršenog pranja ukapa 100  $\mu$ L AHG-a, promiješa i ponovo centrifugira 3 minute
- Nakon toga slijedi očitavanje rezultata i njihova interpretacija.

Ako imamo stvoreni sloj stanica, rezultat interpretiramo kao pozitivan.

Ako imamo kompaktni kolačić sedimentiranih eritrocita, rezultat interpretiramo kao negativan.

Metode koje se koriste za analizatore Swing, IHE 1000 i ručnu metodu provode se kroz aktivnosti koje podrazumijevaju sljedeći redoslijed:

- ukapati 50  $\mu$ L 0,8 % testnih eritrocita
- ukapati 25  $\mu$ L plazme
- inkubirati 15 minuta na 37 °C
- centrifugirati 10 minuta.

### 3.4. Statističke metode

Dobiveni rezultati prikazani su relativnim i apsolutnim učestalostima. Odnos kategorijskih varijabli testiran je Hi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ). Razlike učestalosti Rh imunizacija i ostalih imunizacija testirane su testom razlika proporcija. U svim analizama razina statističke značajnosti je postavljena na 0,05. Za analizu je korišten statistički program MedCalc softver verzije 14.8.1.

Statistička analiza rezultata imunohematološkog testiranja uzoraka periferne krvi trudnica upućenih u Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu prikazana je tablično sukladno rezultatima prema statističkom programu SPSS–u (IBM SPSS Data Access Pack 7.1.2 za Microsoft Windows 64-bit).

## 4. REZULTATI

Tijekom istraživanja promatrano je šestogodišnje razdoblje koje obuhvaća razdoblje od 2012. do 2017. godine na području sjeverozapadne Hrvatske, konkretnije 6 županija koje su unutar nje, a to su: Međimurska županija, Koprivničko-križevačka županija, Krapinsko-zagorska županija, Varaždinska županija, Zagrebačka županija i Grad Zagreb. Iz niže navedene tablice (tablica 5) vidljivo je kako je na području sjeverozapadne Hrvatske tijekom promatranog razdoblja od 6 godina provedeno ukupno 43 740 imunohematoloških testiranja na uzorcima krvi trudnica. Svaka od tih trudnica pregled je obavila prema uputama odabranih liječnika pri čemu im je u transfuzijskoj ustanovi određena krvna grupa te uzeta anamneza zbog eventualnog rizika za razvoj imunizacije. Najveći broj testiranih trudnica tijekom promatranog razdoblja, ali i broj otkrivenih imunizacija je na području grada Zagreba. Iz ostalih navedenih županija sjeverozapadne Hrvatske u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu nisu testirani uzorci krvi svih trudnica i u ispitivanje su uključene samo one kojima se testiranje imunizacije izvršilo u HZTM-u. Ostale trudnice iz nabrojenih županija su imunohematološka ispitivanja provele u transfuzijskim jedinicama u Čakovcu, Koprivnici i Varaždinu.

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske u svojim redovitim godišnjim izvješćima objavljuje kao relevantan podatak broj živorođene djece po svim županijama. Na žalost, nije moguće doći do podataka o stvarnom broju trudnoća koji bi uključivao i trudnoće koje su završile porođajem i trudnoće koje su završile spontanom ili artificijelnim prekidom. Ono što je imunohematološki značajan čimbenik jest svaka trudnoća bez obzira na njen ishod, ali sam se morala voditi brojem živorođene djece kao najpouzdanijim podatkom u ovom istraživanju.

U promatranom razdoblju najviše je živorođene djece bilo u 2012. godine, dok je u 2015. bilo više od 4000 manje živorođene djece (Tablica 1).

Tablica 1. Broj živorođenih u RH za razdoblje od 2012. do 2017. godine.

<b>GODINA</b>	<b>BROJ ŽIVOROĐENIH U RH</b>
2012	41 771
2013	39 939
2014	39 566
2015	37 503
2016	37 537
2017	36 556
<b>UKUPNO</b>	<b>232 872</b>

Državni zavod za statistiku RH (17)

U tablici 2 su prikazani podaci o broju živorođene djece i testiranih trudnica u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji od 2012. do 2017. godine. U tablicu 2 su uneseni podaci svih trudnica koje su bile na imunohematološkom testiranju u HZTM-u i upisane u naš informativni sustav e-Delphyn. Pad broja živorođene djece u Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji nije toliko velik kao u nekim drugim županijama, a broj testiranih trudnica je ipak stabilan.

Tablica 2. Broj živorođene djece i testiranih trudnica u HZTM-u u gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji za razdoblje od 2012. do 2017. godine

<b>GODINA</b>	<b>BROJ ŽIVOROĐENIH U ZAGREBU I ZAGREBAČKOJ ŽUPANIJI</b>	<b>BROJ TESTIRANIH TRUDNICA U ZAGREBU I ZAGREBAČKOJ ŽUPANIJI</b>
	<b>BROJ (%)</b>	<b>BROJ (%)</b>
<b>2012</b>	11 698	7677
<b>2013</b>	11 378	7415
<b>2014</b>	11 420	6925
<b>2015</b>	10 801	6653
<b>2016</b>	10 932	6968
<b>2017</b>	10 837	7340
<b>UKUPNO</b>	<b>67 066</b>	<b>42 978</b>

e-Delphyn (16) i Državni zavod za statistiku RH (17)



Brojevi trudnica prikazani u ovoj tablici ne odražavaju ukupne brojeve svih trudnica iz tih županija nego su samo prikazane one koje su testirane u HZTM-u i upisane u e-Delphyn. Preostale trudnice iz navedenih županija, osim Grada Zagreba i Zagrebačke županije, kontrole su provele u transfuzijskim jedinicama svojih županijskih bolnica.

Tablica 3. Broj živorođene djece, testiranih trudnica i otkrivenih Rh imunizacija u HZTM-u po svim županijama u sjeverozapadnoj Hrvatskoj za razdoblje od 2012. do 2017. godine

ŽUPANIJA		GODINA						UKUPNO
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	
MEĐIMURSKA ŽUPANIJA	ŽIVOROĐENI	1 206	1 205	1 183	1 217	1 220	1 187	<b>7 218</b>
	TESTIRANE TRUDNICE	13	7	7	7	8	13	<b>55</b>
	BROJ Rh IMUNIZACIJA	0	0	0	0	1	0	<b>1</b>
VARAŽDINSKA ŽUPANIJA	ŽIVOROĐENI	1 648	1 523	1 467	1 464	1 509	1 408	<b>9 019</b>
	TESTIRANE TRUDNICE	22	17	18	17	16	22	<b>112</b>
	BROJ RH IMUNIZACIJA	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>
KRAPINSKO-ZAGORSKA ŽUPANIJA	ŽIVOROĐENI	1 194	1 156	1 157	1 040	1 055	1 071	<b>5 632</b>
	TESTIRANE TRUDNICE	68	82	42	60	59	73	<b>384</b>
	BROJ Rh IMUNIZACIJA	1	5	0	1	0	0	<b>7</b>
KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKA ŽUPANIJA	ŽIVOROĐENI	1 096	1 117	1 065	1 015	1 017	982	<b>6 292</b>
	TESTIRANE TRUDNICE	43	40	35	30	30	33	<b>211</b>
	BROJ Rh IMUNIZACIJA	1	2	1	1	0	0	<b>5</b>
GRADZAGREBIZAGREBAČKA ŽUPANIJA	ŽIVOROĐENI	11 698	11 378	11 420	10 801	10 932	10 837	<b>67 066</b>
	TESTIRANE TRUDNICE	7 677	7 415	6 925	6 653	6 968	7 340	<b>42 978</b>
	BROJ RH IMUNIZACIJA	90	62	55	68	37	21	<b>331</b>

e-Delphyn (16) i Državni zavod za statistiku RH (17)

Tablica 4. Broj testiranih trudnica i otkrivenih Rh imunizacija u HZTM-u u Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji te ostalim županijama u sjeverozapadnoj Hrvatskoj od 2012. do 2017. godine

	UKUPNO TESTIRANIH TRUDNICA	Rh IMUNIZACIJE N (%)	P*
<b>GRAD ZAGREB I ZAGREBAČKA ŽUPANIJA</b>	42978	331 (0,8)	<b>0,002</b>
<b>SJEVEROZAPADNA HRVATSKA</b>	726	13 (1,8)	

\*Hi-kvadrat test

Tablica 5 na uvid daje ukupni broj trudnica testiranih u HZTM-u iz područja sjeverozapadne Hrvatske. Naime, od ukupno 43 740 testiranih trudnica u promatranom šestogodišnjem razdoblju, najveći broj imunizacija otkriven je 2012. godine kada je provedeno najviše testiranja i to 7 823. Te godine su otkrivene ukupno 142 imunizacije, odnosno 24,5 % od ukupno 579 otkrivenih imunizacija u promatranom razdoblju. Među njima su bile 92 Rh imunizacije, to jest 26,7 % od ukupno 344 otkrivene Rh imunizacije u šest godina. Iz godine u godinu uočljiv je pad kako ukupnog broja svih imunizacija, tako i imunizacija na antigene iz Rh sustava krvnih grupa.

Tablica 5. Ukupni prikaz trudnica testiranih u HZTM-u u razdoblju od 2012. do 2017. godine

GODINA	BROJ TESTIRANIH TRUDNICA	SVE IMUNIZACIJE	Rh IMUNIZACIJE
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>2012.</b>	7 823 (17,9)	142 (24,5)	92 (26,7)
<b>2013.</b>	7 561 (17,3)	100 (17,3)	69 (20,1)
<b>2014.</b>	7 027 (16,1)	99 (17,2)	56 (16,3)
<b>2015.</b>	6 767 (15,5)	103 (17,8)	68 (19,8)
<b>2016.</b>	7 081 (16,2)	74 (12,9)	38 (11,0)
<b>2017.</b>	7 481 (17,0)	54 (9,3)	21 (6,1)
<b>UKUPNO</b>	<b>43 740</b>	<b>579 (1,32)</b>	<b>344 (0,78)</b>

U tablici 6 možemo vidjeti statistički značajnu razliku broja otkrivenih Rh imunizacija u 2013. godini u odnosu na ostale imunizacije te godine. Suprotno tome u 2017. godini otkriveno je više ostalih imunizacija nego imunizacija iz Rh sustava, što je dokazano i rezultatom statističke značajnosti ( $P < 0.05$ ).

Tablica 6. Razlike Rh imunizacija i ostalih imunizacija u HZTM-u u sjeverozapadnoj Hrvatskoj od 2012. do 2017. godine

<b>GODINA</b>	<b>Rh IMUNIZACIJE N (%)</b>	<b>OSTALE IMUNIZACIJE N (%)</b>	<b>P*</b>
<b>2012.</b>	92 (26,7)	50 (21,9)	0,192
<b>2013.</b>	69 (20,1)	31 (13,6)	<b>0,047</b>
<b>2014.</b>	56 (16,3)	43 (18,9)	0,425
<b>2015.</b>	68 (19,8)	35 (15,3)	0,178
<b>2016.</b>	38 (11,0)	36 (15,8)	0,098
<b>2017.</b>	21 (6,1)	33 (14,5)	<b>0,001</b>
<b>UKUPNO</b>	344	228	

Tablica 7 prikazuje vrstu i udio otkrivenih protutijela iz Rh sustava kod imuniziranih trudnica testiranih u HZTM-u u razdoblju od 2012. do 2017. godine. Iz tablice je vidljivo kako je najviše otkrivenih anti-D protutijela (240), odnosno 69,8 % od ukupne 344 imunizacije. Slijede ih protutijela anti-E s 14,8 %, zatim protutijela anti-c i anti-E + anti-c sa 9 %. Svih ostalih je manje od 7 %. Najrjeđe je zastupljena kombinacija anti-D + anti-E protutijela (0,6 %). Anti-C protutijelo te anti-E + anti-c su otkriveni kod jednakog broja trudnica odnosno njih 9 i čine jednaki postotak zastupljenosti (2,6 %).

Tablica 7. Vrsta otkrivenih protutijela iz Rh sustava kod imuniziranih trudnica u sjeverozapadnoj Hrvatskoj

<b>ANTIGEN</b>	<b>OTKRIVENA PROTUTIJELA</b>	<b>BROJ IMUNIZIRANIH TRUDNICA</b>	<b>UDIO (%)</b>
<b>D</b>	anti-D	240	69,80%
<b>C</b>	anti- C	9	2,60%
<b>E</b>	anti-E	51	14,80%
<b>c</b>	anti-c	22	6,40%
<b>D+C</b>	anti-D + anti-C	11	3,20%
<b>D+E</b>	anti-D + anti-E	2	0,60%
<b>E+c</b>	anti-E + anti-c	9	2,60%
<b>UKUPNO</b>		<b>344</b>	<b>100%</b>

U tablici 8 su prikazana otkrivena protutijela iz Rh sustava kod svih trudnica iz sjeverozapadne Hrvatske koje su testirane u HZTM, a u tablici 9 otkrivena protutijela samo kod trudnica koje pripadaju Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji. Iz navedenih podataka možemo vidjeti kako je najveći broj otkrivenih imunizacija upravo iz Zagreba i Zagrebačke županije. Tako je anti-D kao najzastupljenije protutijelo iz Rh sustava otkriveno u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji kod 90 trudnica, a u među sveukupno testiranim trudnicama iz sjeverozapadne Hrvatske kod 92 trudnice. Zastupljenost pojedinih protutijela kod ostalih trudnica iz Rh sustava krvnih grupa prikazana je u tablicama 8 i 9.

Tablica 8. Prikaz otkrivenih protutijela iz Rh sustava od 2012. do 2017.  
(sjeverozapadna Hrvatska)

<b>OTKRIVENA PROTUTIJELA (SJEVEROZAPADNA HRVATSKA)</b>								
<b>GODINA</b>	<b>anti-D N(%)</b>	<b>anti-C N(%)</b>	<b>anti-E N(%)</b>	<b>anti-c N(%)</b>	<b>anti-D+C N(%)</b>	<b>anti-D+E N(%)</b>	<b>anti-E+c N(%)</b>	<b>UKUPNO N(%)</b>
<b>2012</b>	65 (70,7)	1 (1,0)	13 (14,1)	3 (3,3)	5 (5,4)	2 (2,2)	3 (3,3)	<b>92 (26,7)</b>
<b>2013</b>	47 (68,1)	1 (1,5)	10 (14,5)	5 (7,3)	3 (4,3)	0	3 (4,3)	<b>69 (20,1)</b>
<b>2014</b>	45 (80,3)	0	7 (12,5)	2 (3,6)	2 (3,6)	0	0	<b>56 (16,3)</b>
<b>2015</b>	52 (76,5)	2 (2,9)	9 (13,2)	5 (7,4)	0	0	0	<b>68 (19,8)</b>
<b>2016</b>	22 (57,9)	3 (7,9)	10 (26,3)	0	1 (2,6)	0	2 (5,3)	<b>38 (11,0)</b>
<b>2017</b>	9 (42,9)	2 (9,5)	2 (9,5)	7 (33,3)	0	0	1 (4,8)	<b>21 (6,1)</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>240 (69,8)</b>	<b>9 (2,6)</b>	<b>51 (14,8)</b>	<b>22 (6,4)</b>	<b>11 (3,2)</b>	<b>2 (0,6)</b>	<b>9 (2,6)</b>	<b>344 (100)</b>

Kada uspoređujemo godine u kojima su trudnice testirane i u kojima su otkrivene imunizacije, uočljiv je pad ukupno otkrivenih protutijela i u tablici 8 i u tablici 9. Iznimka je jedino 2015. godina u kojoj je otkriveno 68 protutijela kod trudnica koje su testirane u HZTM-u iz sjeverozapadne Hrvatske (tablica 8), odnosno 66 trudnica iz Grada Zagreba i Zagrebačke županije (tablica 9).

Tablica 9. Prikaz otkrivenih protutijela iz Rh sustava od 2012. do 2017.  
(Grad Zagreb i Zagrebačka županija)

<b>OTKRIVENA PROTUTIJELA (ZAGREB I ZAGREBAČKA ŽUPANIJA)</b>								
<b>GODINA</b>	<b>anti-D N (%)</b>	<b>anti-C N (%)</b>	<b>anti-E N (%)</b>	<b>anti-c N (%)</b>	<b>anti-D+C N (%)</b>	<b>anti-D+E N (%)</b>	<b>anti-E+c N (%)</b>	<b>UKUPNO N (%)</b>
<b>2012</b>	65 (72,2)	1 (1,1)	13 (14,4)	3 (3,3)	5 (5,6)	2 (2,3)	1 (1,1)	<b>90 (27,2)</b>
<b>2013</b>	43 (69,3)	1 (1,6)	9 (14,5)	4 (6,5)	3 (4,9)	0	2 (3,2)	<b>62 (18,7)</b>
<b>2014</b>	44 (80,0)	0	7 (12,8)	2 (3,6)	2 (3,6)	0	0	<b>55 (16,6)</b>
<b>2015</b>	50 (75,8)	2 (3,0)	9 (13,6)	5 (7,6)	0	0	0	<b>66 (20,0)</b>
<b>2016</b>	22 (59,5)	2 (5,4)	10 (27,0)	0	1 (2,7)	0	2 (5,4)	<b>37 (11,2)</b>
<b>2017</b>	9 (42,9)	2 (9,5)	2 (9,5)	7 (33,3)	0	0	1 (4,8)	<b>21 (6,3)</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>233 (70,4)</b>	<b>8 (2,4)</b>	<b>50 (15,2)</b>	<b>21 (6,3)</b>	<b>11 (3,3)</b>	<b>2 (0,6)</b>	<b>6 (1,8)</b>	<b>331 (100)</b>

Analiza pojavnosti pojedinih protutijela iz Rh sustava krvnih grupa ukazuje na najčešće otkrivanje RhD protutijela i na razini svih trudnica iz sjeverozapadne Hrvatske (69,8 % - tablica 8) kao i u samom Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji (70,4 % - tablica 9). Po zastupljenosti slijedi anti-E s oko 15 %, zatim anti-c s nešto više od 6 %. Samostalno anti-C protutijelo je najmanje zastupljeno u obje tablice.

Tablica 10 prikazuje ukupan broj anti-D protutijela analiziran prema nastanku kod trudnica koje su testirane u HZTM-u. Od ukupno 43 740 testiranih trudnica anti-D protutijelo je otkriveno kod njih 240, što iznosi 0,6 %. Podjelom na načine imunizacija dobili smo slijedeće rezultate: kod 67 trudnica (0,2 %) otkrivena je aktivna anti-D imunizacija, a kod 173 (0,4 %) radi se o pasivnoj anti-D imunizaciji. Ovi postoci se odnose na ukupan broj testiranih trudnica. Kada uspoređujemo zastupljenost pojedinih anti-D imunizacija, rezultati su sljedeći: postotak aktivnih je 27,9 % (67 trudnica), a pasivnih 72,1 % (173 trudnice) anti-D imunizacija.

Tablica 10. Aktivne i pasivne anti - D imunizacije

<b>2012. - 2017. godina (Sjeverozapadna Hrvatska)</b>		
<b>Anti-D imunizacije</b>	<b>Aktivne anti-D imunizacije N (%)</b>	<b>Pasivne anti-D imunizacije N (%)</b>
240	67 (27,9)	173 (72,1)

Za promatrano šestogodišnje razdoblje od 2012. do 2017. godine imali smo mogućnost analizirati i podatke iz cijele Hrvatske koji su tijekom tog razdoblja bili uneseni u nacionalni informatički program e-Delphyn. Na žalost, u e-Delphyn nisu uneseni podaci za sve trudnice iz Republike Hrvatske pa rezultate moramo promatrati s rezervom. Naime, neke transfuzijske jedinice u kojima se testiraju trudnice još nisu bile povezane u jedinstvenu nacionalnu informatičku mrežu. Od podataka koje imamo, mogli smo samo kreirati tablicu 11. Iz nje je vidljivo kako je od ukupnog broja (45 978) testiranih trudnica iz cijele Hrvatske čiji su podaci uneseni u e-Delphyn otkriveno 419 Rh imunizacija, što čini oko 0,9 %, sveukupan broj imunizacije iznosi 906 ili oko 2 %. U sjeverozapadnoj Hrvatskoj ukupan broj svih otkrivenih imunizacija u e-Delphyn-u iznosio je 579 ili 1,3 %, a sve Rh imunizacije zastupljene su s 0,8 %. Postotak ukupno negativnih trudnica, odnosno trudnica bez otkrivenih imunizacija manji je za 0,7% na razini podataka za cijelu Republiku Hrvatsku.

Tablica 11. Ukupno sve imunizacije upisane u e-Delphyn 2012. -2017.godine

	<b>2012. – 2017. godina</b>			
	<b>Ukupno testiranih trudnica</b>	<b>Ukupno imunizacije N (%)</b>	<b>Ukupno sve Rh imunizacije N (%)</b>	<b>Ukupno negativne N (%)</b>
<b>Sjeverozapadna Hrvatska</b>	43 740	579 (1,3)	344 (0,8)	43 161 (98,7)
<b>Cijela Republika Hrvatska</b>	45 978	906 (2,0)	419 (0,9)	45 072 (98,0)

Tablica 12 prikazuje sva otkrivena protutijela u sjeverozapadnoj Hrvatskoj kod trudnica koje su bile testirane u HZTM-u u razdoblju od 2012. do 2017. godine. Otkrivena protutijela su podijeljena u tri skupine. Prvu skupinu čine protutijela iz Rh sustava koja su otkrivena pojedinačno ili u kombinaciji s protutijelima iz istog Rh sustava. Drugu skupinu čine protutijela iz Rh sustava u kombinaciji s protutijelima iz ostalih krvnogrupnih sustava. Treću skupinu čine protutijela iz ostalih krvnogrupnih sustava. Iz navedenih podataka možemo vidjeti da je najviše otkrivenih protutijela iz Rh sustava, ukupno 344. Najzastupljenije je anti-D protutijelo, otkriveno kod 240 trudnica (69,8 %), zatim slijedi anti-E protutijelo pronađeno kod 51 trudnice (14,8 %), te anti-c otkriveno kod 22 trudnice (6,4 %). Najmanje je pojedinačno zastupljeno anti-C protutijelo, pronađeno kod 9 trudnica (2,6 %).

Iz druge skupine u kojoj su kombinacije protutijela iz Rh sustava i ostalih krvnogrupnih sustava kod 3 trudnice pronađena je kombinacija anti-E i anti-Cw protutijela, te je s 16,6 % najzastupljenija. Kombinacija anti-E i anti-Lea protutijela te kombinacija sa čak 3 protutijela (anti-E, anti-Kpa i anti-c) otkrivene su kod po dvije trudnice pa je njihova zastupljenost 11,1 %. Sve ostale kombinacije protutijela su jednako zastupljene s 5,6 % odnosno otkrivene su samo po jedan slučaj tijekom šest promatranih godina.

Iz treće skupine tj. ostalih krvnogrupnih sustava najzastupljenije je anti-M protutijelo s 55,6 %, koje je pronađeno kod 129 trudnica, slijedi anti-Lea s 9,1 % (21 trudnica) te anti-K sa 8,7 % (otkriven kod 20 trudnica).



Tablica 12. Prikaz svih imunizacija u sjeverozapadnoj Hrvatskoj od 2012. do 2017. godine

	ANTIGEN	OTKRIVENA PROTUTIJELA	GODINA						UKUPNO N (%)
			2012	2013	2014	2015	2016	2017	
<b>Rh SUSTAV</b>	D	anti-D	65	47	45	52	22	9	240 (69,8)
	C	anti-C	1	1	0	2	3	2	9 (2,6)
	E	anti-E	13	10	7	9	10	2	51 (14,8)
	c	anti-c	3	5	2	5	0	7	22 (6,4)
	D+C	anti-D+C	5	3	2	0	1	0	11 (3,2)
	D+E	anti-D+E	2	0	0	0	0	0	2 (0,6)
	E+c	anti-E+c	3	3	0	0	2	1	9 (2,6)
	<b>UKUPNO</b>		<b>92 (26,7)</b>	<b>69 (20,1)</b>	<b>56 (16,3)</b>	<b>68 (19,8)</b>	<b>38 (11,0)</b>	<b>21 (6,1)</b>	<b>344 (100)</b>
<b>Rh SUSTAV + OSTALI SUSTAVI</b>	D+Cw+E	anti-D+Cw+E	1	0	0	0	0	0	1 (5,6)
	D+Lea+E	anti-D+Lea+E	1	0	0	0	0	0	1 (5,6)
	D+Lea	anti-D+Lea	0	1	0	0	0	0	1 (5,6)
	D+S+C	anti-D+S+C	0	1	0	0	0	0	1 (5,6)
	D+Jka	anti-D+Jka	0	0	1	0	0	0	1 (5,6)
	D+M	anti-D+M	0	0	0	1	0	0	1 (5,6)
	D+S	anti-D+S	0	0	0	1	0	0	1 (5,6)
	E+Cw	anti-E+Cw	2	1	0	0	0	0	3 (16,6)
	E+Lea	anti-E+Lea	1	0	0	1	0	0	2 (11,1)
	E+K	anti-E+K	0	0	1	0	0	0	1 (5,6)
	E+Jka	anti-E+Jka	0	0	0	0	1	0	1 (5,6)
	E+Kpa+c	anti-E+Kpa+c	0	0	0	0	2	0	2 (11,1)
	c+Fya	anti-c+Fya	0	1	0	0	0	0	1 (5,6)
	C+G	anti-C+G	0	0	0	0	1	0	1 (5,6)
<b>UKUPNO</b>		<b>5 (27,8)</b>	<b>4 (22,2)</b>	<b>2 (11,1)</b>	<b>3 (16,7)</b>	<b>4 (22,2)</b>	<b>0</b>	<b>18 (100)</b>	
<b>OSTALI SUSTAVI</b>	Lea+Leb	anti-Lea+Leb	2	1	0	3	1	0	7 (3,0)
	Lea+M	anti-Lea+M	1	0	0	0	0	0	1 (0,4)
	Leb+M	anti-Leb+M	0	1	0	0	0	0	1 (0,4)
	Fya+Jkb	anti-Fya+Jkb	0	0	0	1	0	0	1 (0,4)
	K+S	anti-K+S	0	0	0	1	0	0	1 (0,4)
	Lea+M+Leb	anti-Lea+M+Leb	0	0	0	0	1	0	1 (0,4)
	K	anti-K	7	3	6	2	1	1	20 (8,7)
	M	anti-M	27	14	23	20	24	21	129 (55,6)
	S	anti-S	3	3	1	1	1	1	10 (4,3)
	N	anti-N	1	0	1	1	0	0	3 (1,3)
	Cw	anti-Cw	1	1	2	0	0	0	4 (1,7)
	Fya	anti-Fya	2	3	3	0	1	0	9 (3,9)
	Kpa	anti-Kpa	1	1	0	0	0	1	3 (1,3)
	Lea	anti-Lea	3	6	5	1	2	4	21 (9,1)
	Lua	anti-Lua	2	2	0	0	1	1	6 (2,6)
	Jka	anti-Jka	0	4	0	1	0	3	8 (3,5)
	Lub	anti-Lub	0	1	0	0	0	0	1 (0,4)
	P1	anti-P1	0	2	0	0	0	0	2 (0,9)
Leb	anti-Leb	0	0	1	1	1	1	4 (1,7)	
<b>UKUPNO</b>		<b>50 (21,6)</b>	<b>42 (18,1)</b>	<b>42 (18,1)</b>	<b>32 (13,8)</b>	<b>33 (14,2)</b>	<b>33 (14,2)</b>	<b>232 (100)</b>	

Iz navedene tablice možemo vidjeti kako je i u Rh sustavu i ostalim krvnogrpnim sustavima značajan pad broja otkrivenih protutijela iz godine u godinu. Tako najviše otkrivenih protutijela u svim krvnogrpnim sustavima imamo u 2012. godini, a najmanje u 2017. godini. Godine 2012. imamo ukupno otkrivene 92 imunizacije (26,7 %) iz Rh sustava, a u 2017. godini 21 (6,1 %). U drugoj skupini u kojoj su protutijela iz Rh sustava u kombinaciji s protutijelima ostalih krvnogrpnih sustava u 2012. godini otkriveno je 5 imunizacija (27,8 %) različitih kombinacija protutijela, dok 2017. godine nema otkrivene ni jedne kombinacije protutijela, a tijekom šestogodišnjeg razdoblja bilježimo stalno pad tog broja. Isto tako u trećoj skupini u kojoj se nalaze protutijela iz ostalih krvnogrpnih sustava vidimo kako je najveći broj otkrivenih protutijela u 2012. godini. Te godine otkriveno je 50 protutijela, što čini 21,6 %, dok je u 2017. godini taj broj 33 (14,2 %). Pojedina protutijela i njihove kombinacije otkrivani su tijekom promatranog razdoblja različitom dinamikom i ne uočava se pravilnost u padu njihove zastupljenosti, osim kod anti-K i anti-S. Neka su otkrivena sporadično, jednom ili nijednom godišnje kao anti-N, anti-Kpa, anti-Lub ili kombinacije anti-Lua+M, anti-Lub+M, anti Fya+Jkb, anti-K+S, anti-Lua+M+Lub. Anti-P1 protutijelo je otkriveno samo 2013. godine kod dvije trudnice.

Analizom šestogodišnjeg razdoblja testiranja trudnica u HZTM-a uočljivo je kako su najčešće otkrivena protutijela iz Rh sustava. Od ukupno otkrivene 594 imunizacije trudnica, 344 ili 57,9 % su iz Rh sustava. Pribroji li se tome 18 trudnica kod kojih je otkrivena kombinacija protutijela iz Rh i ostalih sustava, ukupan broj je 362 i postotak se povećava na 60,9 %. Kod 232 trudnice ili 39,1 % otkrivena su protutijela iz ostalih krvnogrpnih sustava.

## 5. RASPRAVA

Pod definicijom hemolitičke bolesti novorođenčeta podrazumijeva se bolest koja se javlja kao posljedica nepodudarnosti antigena na eritrocite trudnice i ploda i to najčešće kod Rh nepodudarnosti (inkompatibilnosti). Naime, protutijela majke prelazeći kroz posteljicu u krvotok ploda oštećuju njegove eritrocite zbog čega se kod ploda javljaju znaci hemolize, a u težim slučajevima jaka anemija s klinički izraženom žuticom (icterus gravis) i kongenitalni hidrops (hydrops foetus universalis). U tom kontekstu, hemolitička anemija tumači se u situacijama u kojima plod u maternici postaje anemičan te se njegovi hematopoetični organi, prije svega jetra, slezena i koštana srž nalaze u stanju hiperfunkcije. Jaka novorođenačka žutica (icterus gravis) javlja se u slučajevima vrlo izražene hemolize, dok se kongenitalni hidrops (hydrops foetus univiersalis) javlja u najtežim oblicima bolesti. Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta bila je početkom 20. stoljeća vodeći uzroka perinatalnog mortaliteta, adanas se rijetko susreće u svakodnevnoj kliničkoj praksi (13). Kako bi se navedeno spriječilo te eventualno na vrijeme provodilo liječenje, preventivno se provodi testiranje trudnice tijekom trudnoće (3, 17). Statistički podaci pripomažu boljoj informiranosti te se upravo kroz ovaj rad analizira broj testiranih trudnica u razdoblju od 2012. do 2017. godine na području sjeverozapadne Hrvatske čiji su uzorci krvi testirani u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu.

Iz navedenih podataka proizlazi kako broj živorođene djece iz godine u godinu pada. Puno je prepoznatih i neprepoznatih razloga tog pada, a jedan je svakako i povećana životna dob u kojoj žene počinju rađati, što znači posljedično i manji broj trudnoća i poroda. Još jedan od razloga pada je i iseljavanje iz Hrvatske. Prema podacima Državnog zavoda za statistiku (DZS) vidimo da je u 2017. godini došlo do značajnog pada nataliteta u odnosu na 2012.godinu. Ovaj demografski pokazatelj i njegov negativan smjer su značajni za sve aspekte našeg društva i naše domovine. Pad nataliteta dodatno ukazuju na važnost brige o trudnicama, nužnosti praćenja tijekom trudnoće, kako s ginekološkog, tako i sa svih ostalih poznatih medicinskih aspekata (Tablica 1).

Broj živorođene djece i broj testiranih trudnica nije identičan iz više razloga. Naime, neke trudnice su testirane u prethodnoj godini, a porodi su slijedili u idućoj zbog trajanja trudnoće. Isto tako, na žalost, jedan dio trudnica nije uopće bio na testiranju niti bilo kakvom medicinskom nadzoru trudnoće, a istovremeno neke trudnice su bile na testiranju, ali im je trudnoća završila spontanom ili artificijelnim prekidom (Tablica 2).

Broj testiranih trudnica u 2012. godini na području sjeverozapadne Hrvatske iznosio je 7 823 pri čemu su otkrivene 142 imunizacije, od kojih su 64,8 % Rh imunizacije, a u 2017. godini od 7 481 testiranih trudnica 54 svih imunizacija, od kojih je 39,0 % Rh imunizacija. Kada analiziramo podatke za promatrano šestogodišnje razdoblje, možemo vidjeti kako je od 2012. godine do 2017. godine došlo do značajnog pada i Rh imunizacija, ali i svih ostalih imunizacija.

Kada je riječ o vrsti i udjelu otkrivenih protutijela kod imuniziranih trudnica u sjeverozapadnoj Hrvatskoj u razdoblju od 2012. do 2017. godine važno je istaknuti kako je najviše otkrivenih anti-D protutijela (240 ili 0,5 %), slijede ih anti-E, zatim protutijela anti-c i anti-E + anti-c. Analizom nastanka anti-D imunizacije dobili smo zastupljenost od 0,2 % aktivnih i 0,4 % pasivnih anti-D imunizacija na ukupan broj testiranih trudnica, što dokazuje učinkovitost imunohematološkog praćenja trudnica i provođenja imunoprofilakse roditelja (10).

U Švedskoj je provedena studija učinkovitosti troškova kod fetalnog RhD probira za ciljanu antenatalnu anti-D profilaksu s obzirom da je od početka sedamdesetih godina prošlog stoljeća rizik od Rh imunizacija smanjen s oko 13 % na 1 – 2 % samo primjenom postnatalne anti-D profilakse (18). To je još uvijek standardni postupak u mnogim zemljama uključujući i Švedsku, dok su neke zemlje (Danska i Nizozemska) prve predstavile nacionalni prenatalni probir za fetalni RhD i ciljanu anti-D profilaksu. U prospektivnoj studiji koja je provedena u Švedskoj bilo je 4 118 trudnoća izloženih neinvazivnom fetalnom RhD probiru u prvom tromjesečju gdje je test pokazao visoku osjetljivost i specifičnost (18). Korištenje takvih ispitivanja tijekom prvog tromjesečja za ciljanu anti-D profilaksu na RhD-negativne žene koje nose RhD-pozitivne fetuse prepolovile su rizik imunizacije u usporedbi s povijesnim usporedbama kada se primala samo postnatalna anti-D profilaksa. Međutim, Švedska je odgađala takvo ispitivanje i provedbu profilakse jer je čekala ekonomsku procjenu (18).

U našem istraživanju na puno većem uzorku od švedskog rezultati ukazuju na dobru usporedivost, s tim da je kod nas vidljivo smanjenje s 1,8 % Rh-D imunizacije 2012. godine na 0,3 % otkrivenih u 2017. godini.

Prema studiji na Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust (GSTFT) najveću opasnost od HBFN izaziva anti-D, zatim anti-E i anti-c, istim redoslijedom zastupljenosti kao što smo i mi dobili u ovom istraživanju. Ta studija je pokazala kako su morbiditet i mortalitet uzrokovani HBFN-om minimalni zbog svih smjernica koje su praćene (19).

Studija koja je provedena u Iranu od 2008. do 2015. na 7 340 trudnica pokazala je rezultate identifikacije protutijela u 332 trudnice. I u je ovoj studiji u 70,5 % uzoraka krvi trudnica identificirano anti-D protutijelo (20).

Sve studije koje su provedene kod nas i u svijetu govore u prilog važnosti redovitog imunohematološkog ispitivanja i praćenja te važnosti imunoprofilakse u prevenciji HBFN-a.

Sve razvijene zemlje imaju standarde koji propisuju određivanje ABO i Rh faktora kao i pretraživanje antieritrocitnih protutijela tijekom cijele trudnoće kako bi se spriječile eventualne imunizacije i HBFN te u konačnici opravdala profilaksa anti-D gamaglobulinom.

Britanski komitet za standarde u hematologiji (BCSH) i Britansko društvo hematologa (BSH) i predstavnika Kraljevskog društva porodničara i ginekologa Ujedinjenog Kraljevstva (RCOG UK) izdali su preporuke za imunoprofilaksu s ciljem prevencije RhD imunizacije.

Glavne odrednice preporuka su sljedeće:

- Pri prvom posjetu liječniku te u 28. tjednu trudnoće nužno je svim trudnicama učiniti probir za eritrocitna protutijela (IAT)
- RhD negativnim trudnicama kod kojih nije otkrivena imunizacija treba ponuditi rutinsku anti-D zaštitu u obliku jedne doze u 28. tjednu trudnoće ili u dvije doze i to u 28. tjednu i u 34. tjednu trudnoće.
- Rutinsku antenatalnu anti-D zaštitu treba promatrati zasebno i primijeniti bez obzira je li već primijenjena anti-D zaštita zbog potencijalnog imunizacijskog događaja.
- Nakon poroda iz krvi pupkovine potrebno je odrediti ABO i RhD krvnu grupu novorođenčeta i ako se potvrdi da je dijete RhD pozitivno svim RhD negativnim roditeljama bez obzira jesu li razvile imunizaciju treba unutar 72 sata dati anti-D zaštitu.
- Iza svakog potencijalnog imunizacijskog događaja treba primijeniti anti-D zaštitu što prije, a svakako unutar 72 sata. U slučaju nemogućnosti provođenja istog, predlaže se i davanje zaštite unutar narednih 10 dana (21).

Program imunohematološkog praćenja trudnoće kao i, za sada samo, postnatalna imunoprofilaksa u Hrvatskoj su propisani zakonom i u konačnici, kao što i rezultati ovog rada potvrđuju, dovode do značajnog smanjenja imunizacija RhD negativnih žena.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i rezultata koji su dobiveni možemo izvesti slijedeće zaključke:

- Broj živorođene djece i broj testiranih trudnica nije identičan iz više razloga. Neke trudnice su testirane u prethodnoj godini, a porodi su slijedili u idućoj zbog trajanja trudnoće. Jedan dio trudnica nije uopće bio na testiranju ni bilo kakvom medicinskom nadzoru trudnoće, a istovremeno su neke trudnice bile na testiranju, ali im je trudnoća završila spontanom ili artifičijelnim prekidom.
- Od ukupno 43 740 testiranih trudnica, njih 344 (0,78 %) razvilo je imunizaciju na antigene iz Rh-sustava krvnih grupa.
- Glede uzroka nastanka imunizacije, od 43 740 testiranih trudnica, njih 67 (0,2 %) je razvilo aktivnu anti-D imunizaciju, dok je kod 173 (0,4 %) trudnice otkrivena pasivna anti-D imunizacija (primile su anti-D zaštitu).
- Iz navedenih podataka možemo vidjeti kako je najveći broj otkrivenih imunizacija upravo iz Zagreba i Zagrebačke županije, što je i razumljivo s obzirom što je i najviše testiranih trudnica s tog područja.
- Uočena je statistički značajna razlika u pojavi Rh imunizacija koja je češća u sjeverozapadnoj Hrvatskoj.
- Iz godine u godinu uočljiv je pad kako ukupnog broja svih imunizacija, tako i imunizacija na antigene iz Rh sustava krvnih grupa.
- Iz navedenih podataka možemo vidjeti kako je najveći broj otkrivenih imunizacija upravo iz Zagreba i Zagrebačke županije, što je i razumljivo s obzirom što je i najviše testiranih trudnica s tog područja.

## 7. SAŽETAK

**UVOD:** Rh-imunizacija je jedna od ozbiljnih komplikacija trudnoće zbog pojave protutijela u krvi trudnice koja je RhD negativna, a nosi plod koji je RhD pozitivan. Protutijela prelaze posteljicu i vežu se za fetalne eritrocite. Na taj način izazivaju njihovo razaranje i raspadanje (hemoliza). Razaranje i raspadanje fetalnih eritrocita izaziva fetalnu anemiju i sam porast bilirubina.

**CILJ:** Cilj ovog ispitivanja bio je ispitati učestalost pojavnosti Rh-imunizacija te utvrditi protutijela koja su bila uzrok pozitivnog indirektnog antiglobulinskog testa (IAT) kod trudnica u razdoblju od 2012. do 2017. godine u sjeverozapadnoj Hrvatskoj koje su testirane u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu.

**METODE:** Analiza rezultata imunohematološkog testiranja kod trudnica u razdoblju 2012. - 2017. godine u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu. Testiranja su rađena na analizatorima Twin Sampler Swing, Tango Optimo, Tango Infinity, Ih-1000 System. Imunohematološka ispitivanja su izvršena u gel tehnologiji u mikrokarticama i metodom hemaglutinacije u mikrotitar pločama.

**REZULTATI:** Ukupan broj testiranih trudnica u HZTM-u tijekom šest godina u sjeverozapadnoj Hrvatskoj iznosi 43 740. U promatranom razdoblju otkriveno je najviše anti-D protutijela, odnosno 240 (69,8%) od ukupnih 344 Rh imunizacija. Ukupnost anti-D protutijela na 43 740 testiranih trudnica iznosi 0,5%. Među otkrivenim anti-D protutijelima je 0,2% aktivnih anti-D imunizacija i 0,4% pasivnih anti-D imunizacija u sjeverozapadnoj Hrvatskoj.

**ZAKLJUČAK:** Rezultati su opravdali nužnost redovitog imunohematološkog testiranja tijekom trudnoće i mogućnost uvođenja još suvremenijeg algoritma zaštite trudnica i novorođenčadi.

**KLJUČNE RIJEČI:** Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta; imunohematološko ispitivanje; Rh imunizacija.

## 8. SUMMARY

**INTRODUCTION:** Rh immunization is one of the most serious complications in pregnancy due to the presence of antibodies in the blood of pregnant women and is RhD negative whereas the fetus is RhD positive. Antibodies pass through the placenta and bind to fetal erythrocytes, causing their destruction and decomposition (hemolysis). Destruction and disintegration of fetal erythrocytes cause fetal anemia and an increase in bilirubin.

**AIM:** The objective of this study is examine the frequency of Rh immunization and determine the antibodies which were the cause of positive indirect antiglobulin tests (IAT) in pregnant women in the 2012 – 2017 period in northwestern Croatia and tested at the Croatian Institute for Transfusion Medicine.

**METHODS:** Analyzing the results of immunohematological tests for pregnant women in the 2012 - 2017 period at the Croatian Institute for Transfusion Medicine. The tests were performed using the Twin Sampler Swing, Tango Optimo, Tango Infinity, Ih-1000 System. The immunohematological tests were performed using gel technology in microcrystals and the hemagglutination method in microtiter plates.

**RESULTS:** The total number of pregnant women tested over a period of six years in northwestern Croatia was 43,740. The highest number of anti-D antibodies detected in the observed period was 240 (69.8%) of a total of 344 Rh immunizations. The total anti-D antibody in 43,740 pregnant women was 0.5%. Among the detected anti-D antibodies, 0.2% had active anti-D immunization and 0.4% had passive anti-D immunization in northwestern Croatia.

**CONCLUSION:** The results justified the need for regular immunofluorescence testing during pregnancy and the possibility of introducing a more modern algorithm for pregnancy and childbearing.

**KEYWORDS:** hemolytic fetal disease and newborn; immunohematological test; Rh immunization.



## 9. LITERATURA

1. Grgičević D, Vuk T. Imunohematologija i transfuzijska medicina. Poglavlje 12:97-109 Medicinska naklada Zagreb, 2000.
2. Harni V. Komplikacije u trudnoći, 2./2013. Dostupno na adresi: <http://www.poliklinika-harni.hr/Komplikacije-u-trudnoci.aspx>. Datum pristupa: 13.02.2019.
3. Matijević R, Knežević M. Novije spoznaje u dijagnostici, liječenju i prevenciji Rh imunizacije. Gynaecol Perinatol 2009; 18(2):66-71.
4. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju (HDGO). Dijagnostika i liječenje Rh imunizacije. Dostupno na adresi: <http://www.hdgo.hr/Pages/Print.aspx?sifraStranica=865&kultura=hr>. Datum pristupa 13.02.2019.
5. Grgičević D. Transfuzijska medicina. Poglavlje 4:39-49 Medicinska naklada Zagreb, 1995.
6. Hundrić Hašpl Ž. Poslijetransfuzijske hemolitičke reakcije. Liječ vjesn 136:supplement 1:149-151; ožujak 2014.
7. Grgičević D, Vuk T. Imunohematologija i transfuzijska medicina. Poglavlje 4:36-37 Medicinska naklada Zagreb, 2000.
8. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, i sur. Imunologija. Poglavlje 3:58-78; Medicinska naklada Zagreb, 2010.
9. Harni V. Rh inkompatibilnost, 2./2013. Dostupno na adresi: <http://www.poliklinika-harni.hr/Rh-inkompatibilnost.aspx>. Datum pristupa 13.02.2019.
10. Starčević M, Mataija M, Sović D, Dodig J, Matijević R, Kukuruzović M. Važnost antenatalne imunoprofilakse u prevenciji hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. Acta Med Croatica. 2011;65:49-54.
11. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No.22. 2011.
12. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. Porodništvo. XI. izd. Zagreb, Medicinska naklada; 2009.

13. Mišković B, Laušin I. Dijagnostika i liječenje Rh imunizacije. *Gynaecol Perinatol.* 2012;21(4):146–153.
14. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D. Prevention of Rh alloimmunisation. *J Obstet Gynecol Can.* 2003; 25(9): 765-73.
15. Mardešić D. *Pedijatrija*. 6. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2000.
16. e-Delphyn: Uputa za rad sa davateljima. Hemasoft; 23.03.2013 ver.2.5.
17. Državni zavod za statistiku RH. Dostupno na adresi:  
<https://www.dzs.hr/Hrv/important/Interesting/articles/Demografski%20trendovi.htm>.  
Datum pristupa 05.03.2019.
18. Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. *BJOG* 2016; 123: 1337-1346.
19. Chatziantoniou V, Heeney N, Maggs T, Rozette C, Fountain C, Watts T, i sur. A descriptive single-centre experience of the management and outcome of maternal alloantibodies in pregnancy. *Transfusion Med.*2017; 27: 275-285.
20. Shahverdi E, Moghaddam M, Gorzin F, Maternal red blood cell alloantibodies identified in blood samples obtained from Iranian pregnant woman: the first population study in Iran. *Transfusion.*2017; 57: 97-101.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Use of anti-D Immunoglobulin for Rh prophylaxis. *Green-top Guideline* 2002;22:14.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i Prezime: Tatjana Perković  
Adresa: A. Cesarca 1, 10370 Dugo Selo  
Telefon: 0981664502  
E-mail: tanjaperki@gmail.com  
Datum rođenja: 11.06.1978.  
Mjesto rođenja: Zagreb

### RADNO ISKUSTVO

1999. - 2000. Pripravnički staž, DZ Centar  
2000. - danas Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb

### OBRAZOVANJE

2016. - 2019. Medicinski fakultet u Osijeku, diplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike  
2006. - 2010. Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, preddiplomski studij medicinsko – laboratorijske dijagnostike  
1997. - 2000. Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, preddiplomski studij radne terapije  
1992. - 1996. Srednja škola za zdravstvene tehničare u Zagrebu

### DODATNA ZNANJA

Znanje engleskog jezika  
Izvršno poznavanje rada na računalu  
Tečaj iz transfuzijske medicine  
Vozačka dozvola B kategorije