

1. UVOD

Hemoliznu bolest fetusa i novorođenčeta (HBN) karakteriše smanjeno preživljavanje eritrocita zbog njihove ubrzane razgradnje.

Hemolizni proces može da bude posredovan imunološkim (eritrocitna alo i autoantitijela) i neimunološkim mehanizmima (deficit enzima u eritrocitima, poremećaji eritrocitne membrane, poremećaj sinteze hemoglobina, aktivacija T antigena, infekcije, mikroangiopatska hemoliza). Zajednički za sve uzroke je hemolizni proces, zbog koga dolazi do anemije, žutice sa povećanjem indirektna frakcije bilirubina te povećanog izlučivanja endogenog ugljen monoksida, nusprodukta razgradnje hema.

Glavna klinička manifestacija HBN je anemija. Može se ispoljiti u toku trudnoće i ugroziti život fetusa. Povećana koncentracija fetalnog eritropoetina povećava eritropoezu u koštanoj srži, a kada njen kapacitet bude prevaziđen dolazi do ekstramedularne hematopoeze, prvenstveno u jetri i slezeni. U krvi se nalazi veliki broj nezrelih eritroidnih prekursora, od normoblasta do eritroblastu, odakle potiče prvobitni naziv za ovu bolest *erithroblastosis fetalis*. Nezrela jetra novorođenčeta ne može da konjuguje sav bilirubin, pa dolazi do nagomilavanja i taloženja nekonjugovanog, liposolubilnog bilirubina u cerebelumu i bazalnim ganglijama mozga. Posljedica toga je neuralna nekroza koja se klinički razvrstava kao bilirubinska encefalopatija ili *kernikterus*.

Akutna faza se karakteriše pospanošću, koja prelazi u hipertoniju, opistotonusom (**opistotonus** (grč.), tonični grč velikog dijela tjelesnih mišića, pri čemu se ležeći bolesnik oslanja samo na glavu i pete, a ostali dio tijela izbočen je prema naprijed u obliku luka), iregularnim respiracijama i može da dovede do smrti fetusa i novorođenčeta. Kod preživjele novorođenčadi mogu da ostanu manje ili više izražene neurološke sekvele (ispadi).

Aloimuna HBN nastaje dejstvom aloantitijela klase IgG koja su transplacentarno dospjela iz cirkulacije aloimunizovane majke u cirkulaciju fetusa.

Većina teških manifestacija HBN je prouzrokovana antitijelima klase IgG anti-D, -c, -K, -k, -Fy^a, -Jk^a, -Jk^b, -M, -N, -S, -s, -A, -B.

Nakon interrekcije antitijela sa antigenima na eritrocitima fetusa dolazi do fagocitoze antitijelima obloženih eritrocita, a potom i do njihove razgradnje u slezeni i jetri fetusa. [1]

1.1. ALOIMUNA HEMOLIZNA BOLEST NOVOROĐENČETA

Aloimuna HBN se dijeli na HBN zbog RhD inkompatibilnosti, HBN zbog AB0 inkompatibilnosti, te HBN zbog imunizacije na druge eritrocitne antigene.

U najvećem broju slučajeva HBN je prouzrokovana antitijelima iz klase Imunoglobulina G, koja su usmjerena protiv antigena na eritrocitima fetusa, iako svako antitijelo iz klase Ig ima potencijal da izazove hemoliznu bolest različite težine. Antitijela klase IgM, bez obzira na njihovu sposobnost da aktiviraju komplement i izazovu intravaskularnu

hemolizu, ne prolaze placentu pa zbog toga ne predstavljaju rizik za uništavanje eritrocita fetusa i novorođenčeta.

Pošto se dogodi reakcija sa antigenima na eritrocitima fetusa, dolazi do njihove fagocitoze, te razgradnje u jetri i slezeni fetusa. Posljedično se razvija anemija usljed manjka cirkulišućih zdravih eritrocita. Kompenzatorni mehanizam se aktivira pa se pojačava eritropoeza koja se klinički ispoljava kao pojava eritroblasta u cirkulaciji fetusa. U krvi se povećava količina produkata razgradnje hemoglobina koji se mogu izmjeriti u amnionskoj tekućini. Ako se radi utvrđivanje statusa fetusa amniocentezom, potrebno je obratiti pažnju da je teže utvrditi porast razgradnih produkata prije 24. nedelje intrauterinog života. Pouzdaniji podaci mogu da se dobiju ispitivanjem krvi fetusa iz koje se direktno mjere koncentracije hemoglobina i hematokrit.

Kada se javi teški oblik HBN, neophodne su intrauterusne transfuzije (IUT) eritrocita da bi se trudnoća uopšte održala. IUT imaju za cilj da se hematokrit podigne i održi na 35-40%.

Od neinvazivnih metoda za utvrđivanje anemije fetusa koriste se ultrazvučni pregled (UZ) te mjerenje protoka krvi kroz srednju cerebralnu arteriju pomoću UZ. Anemičan fetus ima povećan srčani output i smanjenu viskoznost krvi, pa je protok povećan.

U opremljenijim laboratorijama se za sposobnost destrukcije antigen-pozitivnih eritrocita *in vitro* koriste testovi: ćelijama posredovana citotoksičnost zavisna od antitijela, hemiluminiscentni test, te *monocyte monolayer assay*.

Titar antitijela nije faktor koji može da posluži za predviđanje toka i uspješnosti trudnoće, ali je pogodna analiza za utvrđivanje antitijela u svakom dijelu trudnoće. U autoanalajzerima se radi kvantifikacija antitijela, koja je preciznija metoda. Kvantifikacijom se određuje uglavnom koncentracija anti-D i anti-c antitijela, te može da posluži kao indikator za liječenje fetusa. Generalno, ako je koncentracija anti-D antitijela >4 IU/mL ili se poveća za 50% u odnosu na prethodni rezultat, ili ako je anti-c >10 IU/mL, fetusu može biti neophodno liječenje. Uvijek se koncentracija anti-D veća od 15 IU/mL posmatra kao indikator teške HBN.

Što se tiče anti-K antitijela, ne postoji metoda za njihovu kvantifikaciju niti metoda koja bi predviđela tok HBN, jer čak i niski titar ovih antitijela dovodi do teške forme HBN. Anti-K antitijelo pravi destrukciju ranih eritroidnih prekursora, prije nego što počne stvaranje hemoglobina, tako da u amnionskoj tečnosti nema razgradnih produkata zrelih eritrocita.

Preventivno davanje imunoglobulina anti-D, koje je postalo dio rutinske antenatalne profilakse, je znatno redukovalo imunizaciju na antigen D koja se rjeđe viđa.

Prije uvođenja moderne terapije, do 1% slučajeva trudnih žena je bilo imunizovano D antigenom. Incidenca je smanjena na 11 slučajeva na 10000 trudnoća, od kojih je za manje od 10% bila potrebna intrauterina transfuzija.

Aloimunizacija na antigen K čini 10% ukupnog broja teških HBN.

Nadzor i liječenje aloimunizovanih trudnica mogu da preveniraju ozbiljan morbiditet i mortalitet novorođene djece sa HBN. Neophodne su redovne kontrole radi prevencije i liječenja teške anemije fetusa, koja može da dovede do kongestivne slabosti srca, zastoja u intrauterusnom rastu ploda, i hidropsa fetusa zbog disfunkcije jetre. Bilirubin koji se stvara *in utero* kao produkt razgradnje hemoglobina iz raspadnutih eritrocita djelimično odstranjuje placenta. Problemi sa hiperbilirubinemijom se događaju nakon porođaja, te je tada indikovana ekssangvinotransfuzija. [1]