

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Značaj registra tipiziranih davalaca krvi u fetalnoj i neonatalnoj transfuziološkoj kliničkoj praksi

Importance of Typed Blood Donor Register in Fetal and Neonatal Transfusion Clinical Practice

Milica Jovičić<sup>1</sup>, Snežana Jovanović Srzentić<sup>2</sup>, Milica Dukić Novaković<sup>2</sup>, Ivana Radović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KBC "Dr Dragiša Mišović", Bolnička banka krvi, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd, Srbija

**Sažetak** Postojanje registra tipiziranih davalaca krvi efikasno olakšava i značajno ubrzava pronalaženje adekvatne jedinice krvi za pacijente sa multiplim klinički značajnim antitelima, ali je od velikog značaja i za pripremu adekvatne jedinice krvi za intrauterine transfuzije kod hemolizne bolesti fetusa. Značaj registra je poseban kada je hemolizna bolest fetusa izazvana imunizacijom na neki od antigena vrlo visoke učestalosti u populaciji. U registrima tipiziranih davalaca obično postoje tri tipa davalaca: negativni na antigene velike učestalosti, negativni na više uobičajenih antigena i davaoci sa IgA deficijencijom. Sagledavajući potrebu da se adekvatno i pravovremeno transfuziološki zbrinu pacijenti kod kojih je prisutno više antieritrocitnih antitela i/ili antitela na visokofrekventne antigene i u cilju omogućavanja pripreme jedinice krvi za intrauterine transfuziju od redovnog davaoca, u Institutu za transfuziju krvi Srbije prvi put su tokom 2012. godine započete planske aktivnosti na formiranju Registra tipiziranih davalaca krvi. Hemolizna bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) je ozbiljna komplikacija u trudnoći usled aloimunizacije majke na fetalne eritrocitne antigene nasledene od oca, što dovodi do hemolize fetalnih eritrocita i anemije. Nelečena, progresivna anemija fetusa može dovesti do hepatosplenomegalije, kardiomegalija, srčane dekompenzacije i na kraju fetalnog hidropsa i perinatalne smrti. Prema prikazima slučajeva iz literature, veliki broj antieritrocitnih antitela može da dovede do teških oblika HBFN. Antitela povezana sa teškim HBFN su uglavnom protiv antigena krvnogrupnog sistema Rh i to pre svih na antigen D. Teška forma HBFN je povremeno izazvana i drugim anti-Rh antitelima kao i antitelima na antigene Kell, a ređe i antitelima na antigene drugih krvnogrupnih sistema (Duffy, Kidd i MNS). Aloantitela protiv više od 50 non-ABO antigena mogu da dovedu do HBFN, a mnogi eritrocitni antigeni su retroaktivno prvi put identifikovani nakon rođenja novorođenčeta sa hidropsom. Značaj formiranja registra tipiziranih davalaca u svakoj zemlji je veoma velik kao i potreba za međusobnom komunikacijom između registara, kako bi obezbeđivanje odgovarajuće krvi za teške oblike hemolizne bolesti fetusa i novorođenčeta izazvane retkim antitelima ili kombinacijom antitela bilo pravovremeno i moguće.

**ključne reči:** tipizirani davaoci krvi, hemolizna bolest fetusa i novorođenčeta, intrauterina transfuzija

**Summary** Typed donors registry effectively facilitates and significantly accelerates the finding of an adequate unit of blood for patients with multiple clinically significant antibodies, but it is also of great importance for the preparation of an adequate unit of blood for intrauterine transfusions in hemolytic disease of the fetus. The registry is particularly important when hemolytic disease of the fetus is caused by immunization with one of the antigens of very high frequency in the population. In registries, there are usually three types of donors: negative for high frequency antigens, negative for more common antigens, and donors with IgA deficiency. Considering the need to provide adequate and timely transfusion therapy for patients with multiple red cell antibodies and/or antibodies to high-frequency antigens, and with the aim of enabling the preparation of a blood unit for intrauterine transfusion from a regular donor, the Blood Transfusion Institute of Serbia for the first time in 2012 started planning activities on the formation of the Register of Typed Blood Donors. Hemolytic disease of the fetus and newborn (HBFN) is a serious complication of pregnancy due to maternal alloimmunization to paternally inherited fetal red cell antigens, leading to fetal erythrocyte hemolysis and anemia. Untreated, progressive fetal anemia can lead to hepatosplenomegaly, cardiomegaly, cardiac decompensation, and ultimately fetal hydrops and perinatal death. According to published data a large number of red cell antibodies can lead to severe forms of HBFN. Antibodies associated with severe HBFN are mainly against antigens of the Rh system, primarily against antigen D. The severe form of HBFN is occasionally caused by other anti-Rh antibodies as well as antibodies to Kell antigens, and less often by antibodies to antigens of other blood corpuscle systems (Duffy, Kidd and MNS). Alloantibodies against more than 50 non-ABO antigens can lead to HBFN, and many red cell antigens are retroactively first identified after the birth of an infant with hydrops. It is important to form a registry of typed donors in each country, and facilitate the communication between registries, in order to provide the appropriate blood units for severe forms of hemolytic disease of the fetus and newborn caused by rare antibodies or a combination of antibodies would be timely and possible easily.

**Key words:** typed blood donors, hemolytic disease of the fetus and newborn, intrauterine transfusion

Baze podataka su pokretačka snaga za nova dostignuća. Prikupljanje podataka i razmena podataka u medicini i nauci

služe za dobrobit kako svakog pojedinačnog pacijenta tako i zajednice (1). Postojanje registra tipiziranih davalaca

efikasno olakšava i značajno ubrzava pronalaženje adekvatne jedinice krvi za pacijente sa multiplim klinički značajnim antitelima, ali je od velikog značaja i za pripremu adekvatne jedinice krvi za intrauterine transfuzije kod hemolizne bolesti fetusa. Značaj registra je poseban kada je hemolizna bolest fetusa izazvana imunizacijom na neki od antigena vrlo visoke učestalosti u populaciji (2).

### Registri tipiziranih davalaca

Značaj postojanja registara davalaca retkih krvnih grupa prepoznat je još 1959. godine, kada je Američka Asocijacija krvnih banaka (AABB) formirala prvu bazu retkih davalaca. Danas taj program funkcioniše zajedno sa Registrom retkih davalaca Crvenog krsta Amerike kao REGGI sa sedištem u Filadelfiji i sadrži podatke za više od 59000 aktivnih retkih davalaca sa njihovim demografskim podacima i rezultatima testiranja (3). U proteklih nekoliko decenija raste interesovanje za formiranjem nacionalnih registara retkih davalaca, ali su iskustva registara iz manje razvijenih zemalja i zemalja u razvoju ograničena.

Za globalno prepoznavanje značaja programa retkih davalaca zaslužan je doktor A.E.Mourant, pionir u proučavanju distribucije krvnih grupa širom sveta u različitim populacijama i etničkim grupama, koji je prvi uspostavio Međunarodni panel retkih davalaca (International Rare Donor Panel) na generalnoj skupštini ISBT u Stokholmu 1964. godine. Ova radna grupa je na svetskom nivou vitalna karika u cilju obezbeđivanja retke krvi pacijentima kojima je potrebna. Bez efikasnih programa za tipizirane i davaoce retkih krvnih grupa postoji rizik da potrebe za transfuzijom možda neće biti zadovoljene (4).

U registrima tipiziranih davalaca obično postoje tri tipa davalaca: negativni na antigene velike učestalosti, negativni na više uobičajenih antigena i davaoci sa IgA deficijencijom. U različitim registrima samo 2% su davaoci koji su negativni na neki visoko frekventni antigen, dok je 98% davalaca značajno zbog postojanja retke kombinacije antigena iz više krvnogrupnih sistema (5). Adekvatnost registra se procenjuje kroz broj tipiziranih davalaca i postojanje dovoljnog broja ispitanika (6). Antigen negativni davaoci treba da budu potvrđeni sa dva različita testiranja, od kojih je jedno molekularno. Jednostruko testiranje je dozvoljeno za antigene za koje ne postoje antiserumi. Svi davaoci koji su negativni na neki od antigena velike učestalosti moraju biti testirani i na sledeće antigene: C, c, E, e, K, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, S i s takođe korišćenjem dva različita metoda testiranja (3).

Sistematskim tipiziranjem davalaca krvi povećava se raspoloživost tipizirane krvi za sve pacijente kojima je potrebna transfuzija, uključujući i pripremu krvi za intrauterine transfuzije. Masovna proaktivna testiranja velikog broja davalaca krvi imaju ogromnu prednost u odnosu na testiranja koja se obavljaju u urgentnim situacijama, kada je hitno potrebna jedinica krvi neke posebne antigenske karakteristike. Sagledavajući potrebu da se adekvatno i pravovremeno transfuziološki zbrinu pacijenti kod kojih je prisutno više antieritrocitnih antitela i/ili antitela na visokofrekventne antigene i u cilju omogućavanja

pripreme jedinice krvi za intrauterine transfuziju od redovnog davaoca, u Institutu za transfuziju krvi Srbije prvi put su tokom 2012. godine započete planske aktivnosti na formiranju Registra tipiziranih davalaca krvi. U okviru projekata od nacionalnog interesa dobijena su sredstva i započeto je sa testiranjem davalaca krvi u skladu sa iskustvima i smernicama drugih registara. U Registar su uključeni davaoci krvne grupe O RhD-pozitivne, O RhD-negativne, A RhD-pozitivne i A RhD-negativne, starosti do 55 godina, koji su dali krv bar 3 puta u poslednje 3 godine. Formiranje registra je samo nastavak brojnih aktivnosti koje se decenijama unazad sprovode u Institutu za transfuziju krvi Srbije. U bazi informacionog sistema nalaze se podaci za preko 890.000 davalaca krvi sa rezultatom ABO/RhD krvne grupe, ali za veliki broj davalaca postoje podaci o tipizaciji na pojedinačne antigene, na više antigena ili na sve antigene klinički značajnih krvnogrupnih sistema koji su rađeni za potrebe pronalaženje kompatibilne jedinice za pacijente ili pronalaženje davalaca čiji su se eritrociti koristili za proizvodnju panela za identifikaciju antitela. Učestali zahtevi za pretraživanjem postojeće baze podataka u cilju pronalaženja adekvatnih jedinica krvi u potpunosti su opravdavali sve do sada sprovedene aktivnosti, ali takodje ukazuju na neophodnost potrebe daljeg sistematskog masovnog tipiziranja davalaca krvi, kao i uvodjenje osjetljivijih tehnika u rad.

U Registru davalaca Instituta za transfuziju krvi Srbije broj tipiziranih davalaca je kontinuirano u porastu od 2012. godine. Godišnje se na klinički značajne eritrocitne antigene sistema Kell, Duffy, Kidd i MNS tipizira između 250 i 500 davalaca koji su na osnovu zadatih opštih kriterijuma (anamnestički podaci iz upitnika za davaoce krvi, odgovarajuća krvna grupa u ABO sistemu, pol, starost, broj i redovnost davanja, kao i rezultati ispitivanja na transfuzijom prenosive bolesti) i odgovarajućih Rh fenotipova uključeni u Registar. Istovremeno, od 2012. godine za potrebe uključivanja u Registar određen je Rh fenotip (antigeni C, c, E i e) za preko 50.000 dobrovoljnih davalaca krvi. Rezultat Rh fenotipa se nalazi na etiketi svake jedinice krvi koja je uzeta od ovih davalaca čime je omogućeno da svaka bolnička banka krvi raspolaže određenim brojem komponenata krvi poznatog Rh fenotipa i tako često ima na raspolaganju kompatibilne jedinice krvi za pacijente sa anti-Rh antitelima koja se najčešće identifikuju u rutinskom radu.

### Hemolizna bolest fetusa i novorođenčeta i registar tipiziranih davalaca krvi

Hemolizna bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) je ozbiljna komplikacija u trudnoći usled aloimunizacije majke na fetalne eritrocitne antigene nasleđene od oca, što dovodi do hemolize fetalnih eritrocita i anemije. Nelečena, progresivna anemija fetusa može dovesti do hepatosplenomegalije, kardiomegalija, srčane dekompenzacije i na kraju fetalnog hidropsa i perinatalne smrti. Antitela povezana sa teškim HBFN su uglavnom protiv antigena krvnogrupnog sistema Rh i to pre svih na antigen D. Teška forma HBFN je povremeno izazvana i drugim anti-Rh antitelima kao i antitelima na antigene Kell, a ređe i antitelima na antigene

drugih krvnogrupnih sistema (Duffy, Kidd i MNS). Aloantitela protiv više od 50 non-ABO antigena mogu da dovedu do HBFN, a mnogi eritrocitni antigeni su retroaktivno prvi put identifikovani nakon rođenja novorođenčeta sa hidropsom. Većina klinički značajnih slučajeva HBFN je posledica stvorenih aloantitela protiv antigena sistema Rh, Kell, Duffy, Kidd i MNS, sa 1/300-1/600 živorođenih beba koje su pogođene aloimunizacijom majke (7,8,9,10).

Iako aloantitela na antigene sistema Rh ostaju vodeći uzrok teškog oblika HBFN širom sveta, antitela protiv antigena sistema Kell se pojavljuje kao vodeći uzrok HBFN u delovima sveta gde se Rhlg rutinski koristi za imunoprofilaksu (11).

Prema prikazima slučajeva iz literature, veliki broj antieritrocitnih antitela može da dovede do teških oblika HBFN. U populacionim studijama, međutim, većina tih antitela se retko navode kao uzročnici teških HBFN. Ipak, različiti nalazi mogu da zavise od etničke pripadnosti ispitanog stanovništva. Na primer, u azijskoj populaciji anti-GPMur antitelo može da izazove tešku HBFN (12).

Postoje i objavljeni radovi o anti-Ge3 antitelu odgovornom za HBFN sa teškom kasnom hemolizom i hiperbilirubinemijom u hispanoameričkim porodicama (13).

Redak fenotip D- karakteriše odsustvo RhCcEe antigena i prisustvo samo D antigena na eritrocitima. Žene sa ovim fenotipom, koje su imale prethodne trudnoće mogu da stvore anti-Rh17 antitela, što može izazvati tešku fetalnu hemoliznu anemiju ili smrt fetusa u narednim trudnoćama. Primena intrauterinih transfuzija i izmene plazme kod majke mogu da dovedu do povoljnog ishoda trudnoće. Uprkos retkoj pojavi HBFN izazvanoj anti-Rh17, ovo antitelo je opisano u različitim populacijama. Hitne transfuzije, posebno intrauterine i ekssangvinotransfuzije, predstavljaju veliki problem ako nisu dostupni kompatibilni eritrociti retkog fenotipa D- U nedostatku alogene krvi odgovarajućeg fenotipa u bilo kom registru tipiziranih davalaca u svetu, daju se eritrociti majke, ukoliko je to moguće (14,2).

Tretman trudnoće kod žene sa Kell-null fenotipom može da predstavlja izazov. Imuni sistem ovih trudnica može da stvori antitelo koje je usmereno protiv svih antigena Kell sistema i može da dovede do teških oblika hemolizne bolesti fetusa i novorođenčeta. Davanje krvi trudnica za potencijalnu transfuziju novorođenčetu sa znacima anemije je bezbedno za majku i fetus, i verovatno je jedina opcija kada kompatibilna krv davalaca iz registra tipizirane krvi nije dostupna (15).

### Intrauterina transfuzija i registar tipiziranih davalaca

Tretman fetusa sa simptomima HBFN podrazumeva praćenje i podršku do porođaja. Utvrđeno je da fetusu u trudnoći većoj od 16-24 nedelje imaju 1,5 puta veću brzinu protoka krvi od srednje vrednosti, što ukazuje na umerenu odnosno tešku anemiju. Ova pojava često podrazumeva primenu intrauterine transfuzije (IUT), ako fetus nije prihvatljive gestacijske starosti za porođaj. Mnogi autori se slažu da IUT treba izvoditi samo u slučaju umerene do teške anemije, koja se obično definiše kao koncentracija hemoglobina četiri do pet standardnih devijacija ispod

srednje vrednosti/medijana za gestaciono doba ili deficit hemoglobina od 5 g/dL ili više. Za transfuzije za IUT biraju se eritrociti krvne grupa O, negativni na antigen(e) na koje je majka stvorila antitela, osiromašeni leukocitima, ozračeni i koncentrovani, kako bi se obezbedio porođaj i hematokrit fetusa  $\geq 30\%$ . Prošireno tipiziranje eritrocita za IUT se radi u nekim centrima. (16,17, 18).

Ishodi trudnoća aloimunizovanih žena antigenom koji poseduje fetus u aktuelnoj trudnoći variraju, u zavisnosti od karakteristika antitela koje je stvorila majka i antigena na eritrocitima fetusa. Istraživači u Holandiji vodili su nekoliko studija koje su pratile efekat obezbeđivanja jedinica eritrocita ženama koje su podvrgnute intrauterinim procedurama. Podržavajući hipotezu „imunog respondera“, otkrili su da kada su za IUT primenjivani eritrociti tipizirani na antigene Rh (C, c, E, e) i K, 25% žena (53/212) je formiralo dodatna antieritrocitna antitela (19).

U pokušaju da se spreči dalji imuni odgovor, ova istraživačka grupa je dobila ideju da obezbedi tipiziranu krv u sistemima Rh i K kao što je već opisano, uz dodatnu tipizaciju na antigene Duffy, Kidd i Ss, za 159 žena kojima je bila neophodna IUT za tretman HBFN. Otkrili su da je bilo izuzetno teško pronaći odgovarajuće jedinice (48% trudnica je dobilo potpuno kompatibilnu, a 52% je dobilo delimično kompatibilnu krv); od ukupnog broja žena koje su dobile potpuno kompatibilnu krv, 4,3% je stvorilo dodatna aloantitela, dok se to isto dogodilo kod 11% žena koje su dobile delimično kompatibilne eritrocite (20).

Ovi podaci pokazuju poteškoće u prevenciji aloimunizacije kod pacijenata koji pokazuju karakteristike „imunih respondera“. Potrebna su dalja istraživanja da bi se definisali i razumeli osnovni biološki mehanizmi u pristupu aloimunizacije na eritrocitne antigene.

Svi opisani slučajevi ukazuju na izuzetan značaj formiranja registra tipiziranih davalaca u svakoj zemlji kao i potrebu za međusobnom komunikacijom između registara, kako bi obezbeđivanje odgovarajuće krvi za teške oblike hemolizne bolesti fetusa i novorođenčeta izazvane retkim antitelima ili kombinacijom antitela bilo pravovremeno i moguće.

### Literatura

1. Frey BM, Fischer G. Data collection and data sharing - the holy grail of transfusion medicine and modern bioscience. *Transfus Med Hemother.* 2014 Oct;41(5):336-7. doi: 10.1159/000368123.
2. Dajak S, Ipavec N, Cuk M, Golubic Cepulic B, Mratinovic-Mikulandra J, Milardovic J, Stefanovic V. The Outcome of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Caused by Anti-Rh17 Antibody: Analysis of Three Cases and Review of the Literature. *Transfus Med Hemother.* 2020 Jun;47(3):264-271. doi: 10.1159/000503012.
3. Flickinger C. REGGI and the American Rare Donor Program. *Transfus Med Hemother.* 2014 Oct;41(5):342-5. doi: 10.1159/000366149.
4. Nance ST. How to find, recruit and maintain rare blood donors. *Curr Opin Hematol.* 2009 Nov;16(6):503-8. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283316bed.

5. Revelli N, Villa MA, Paccapelo C, Manera MC, Rebulli P, Migliaccio AR, Marconi M; Members of the Lombardy Rare Donor Programme. The Lombardy Rare Donor Programme. *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1(Suppl 1): s249-55. doi: 10.2450/2013.0182-12.
6. Hurley CK, Oudshoorn M, Setterholm M. Donor registries and search strategies. *Methods Mol Biol.* 2012; 882:531-47. doi: 10.1007/978-1-61779-842-9\_30.
7. Moise KJ. Fetal anemia due to non-rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13:207-214. Epub2008/04/09.
8. Hendrickson Jeanne E.; Delaney Meghan, Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations, *Transfusion Medicine Reviews* (2016), doi: 10.1016/j.tmr.2016.05.008.
9. Reid ME, Lomas-Francis C. *The Blood Group Antigen Facts Book.* 2nd ed. Amsterdam: ElsevierAcademic Press; 2004.
10. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology.* 2006;22(4):188-95. PMID: 17430078.
11. Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Sep;92(1):75-81. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00428-0.
12. Heathcote DJ, Carroll TE, Flower RL. Sixty years of antibodies to MNS system hybrid glycoproteins: what have we learned? *Transfus Med Rev.* 2011 Apr;25(2):111-24. doi: 10.1016/j.tmr.2010.11.003.
13. Pate LL, Myers JC, Palma JP, Viele M, Galel SA, Ferrer Z, Gonzalez CL, Benitz WE, Garratty G, Fontaine MJ. Anti-Ge3 causes late-onset hemolytic disease of the newborn: the fourth case in three Hispanic families. *Transfusion.* 2013 Oct;53(10):2152-7. doi: 10.1111/trf.12027.
14. Mimura K, Endo M, Takahashi A, Doi Y, Sakuragi M, Kiyokawa T, Taniguchi H, Kitabatake Y, Handa M, Tomimatsu T, Tomiyama Y, Isaka Y, Kimura T. Successful management of fetal hemolytic disease due to strong anti-Rh17 with plasma exchange and intrauterine transfusion in a woman with the D-phenotype. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):149-154. doi: 10.1007/s12185-019-02735-6.
15. Virk M, Papakonstantino K, Cai W, Oh D, Andrews J. Blood Donation During Pregnancy Due to Anti-Ku Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Lab Med.* 2019 Oct 10;50(4):421-425. doi: 10.1093/labmed/lmz2020.
16. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1132-9. doi: 10.1097/aog.0b013e31826d7dc1.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of alloimmunization during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug;108(2):457-64. doi: 10.1097/00006250-200608000-00044.
18. Osanan GC, Silveira Reis ZN, Apocalypse IG, Lopes AP, Pereira AK, da Silva Ribeiro OM, Vieira Cabral AC. Predictive factors of perinatal mortality in transfused fetuses due to maternal alloimmunization: what really matters? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Aug;25(8):1333-7. doi: 10.3109/14767058.2011.633668.
19. Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, Kanhai HH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):143.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.895.
20. Schonewille H, Prinsen-Zander KJ, Reijnart M, van de Watering L, Zwaginga JJ, Meerman RH, van Kamp IL, Brand A. Extended matched intrauterine transfusions reduce maternal Duffy, Kidd, and S antibody formation. *Transfusion.* 2015 Dec;55(12):2912-9; quiz 2911. doi: 10.1111/trf.13231.

---

**Primljen/Received:** 10.3.2023.

**Prihvaćen/Accepted:** 17.3.2023.

---

---

**Correspondence to:**

Milica Jovičić

KBC "Dr Dragiša Mišević", Bolnička banka krvi

Heroja Milana Tepića 1, Beograd, Srbija

Mail: mimast@yahoo.com

---