

# Incidence erythrocytární aloimunizace u těhotných žen v olomouckém regionu

## Incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women in olomouc region

Holusková I.<sup>1</sup>, Lubušký M.<sup>2,3</sup>, Studničková M.<sup>2</sup>, Procházka M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Transfuzní oddělení FN a LF UP, Olomouc, primářka MUDr. D. Galuszková, MBA, Ph.D.

<sup>2</sup>Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP, Olomouc, přednostka prof. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

<sup>3</sup>Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP, Olomouc, přednostka prof. MUDr. J. Šantavý, CSc.

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the incidence of clinically significant anti-erythrocyte alloantibodies in pregnant women, which can cause severe hemolytic disease in the fetus and newborn.

**Design:** Retrospective-prospective clinical study.

**Setting:** Transfusion Department, University Hospital Olomouc, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Olomouc.

**Subject and method:** Between the years 2000–2011, a total of 45 435 pregnant women were examined at the Department of Transfusion Medicine at the University Hospital Olomouc. Screening for irregular anti-erythrocyte antibodies followed by identification of the alloantibody was performed in all women at the beginning of the pregnancy.

**Results:** Clinically significant anti-erythrocyte antibodies were diagnosed in 1.5% pregnant women (683/45435).

The most common cause of maternal alloimmunization was antigen E with an incidence of 5.7‰ (258/45435), followed by antigen D 4.0‰ (181/45435), M 1.5‰ (70/45435), C 1.2‰ (54/45435), K 1.2‰ (55/45435), c 0.6‰ (26/45435), S 0.4‰ (20/45435), Jk<sup>a</sup> 0.2‰ (9/45435), Pp1<sub>pk</sub> (Tj<sup>a</sup>) 0.1‰ (3/45435) and antigen Fy<sup>a</sup> 0.0‰ (2/45435).

**Conclusion:** Despite performing prophylaxis for RhD alloimmunization by administering anti-D immunoglobulin to RhD negative women during pregnancy and after the birth of an RhD positive child, antigen RhD still represents the 2<sup>nd</sup> most frequent cause of maternal erythrocyte alloimmunization. The remaining clinically significant alloimmunizations are caused by non-D antigens of the Rh system, antigens of the Kell system, and rarely observed antigens of the MNS and Kidd blood systems.

### KEYWORDS

anti-erythrocyte alloantibodies – RhD – incidence

### SOUHRN

**Cíl studie:** Určení incidence specifických klinicky významných antierytrocytárních aloprotilátů u těhotných žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu.

**Typ studie:** Retrospektivně-prospektivní klinická studie.

**Název a sídlo pracoviště:** Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc: Transfuzní oddělení, Porodnicko-gynekologická klinika, Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny.

**Předmět a metodika studie:** V letech 2000 až 2011 bylo vyšetřeno celkem 45 435 těhotných žen na Transfuzním oddělení Fakultní nemocnice Olomouc. V prvním trimestru těhotenství byl u všech žen proveden screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátů a dále pak i identifikace protilátkových nálezů.

**Výsledky:** Klinicky významné antierytrocytární aloprotilátky byly detekovány u 1,5 % těhotných žen (683/45 435). Nejčastější příčinou erythrocytární aloimunizace v těhotenství byl antigen E 5,7 ‰ (258/45 435), následován antigeny D 4,0 ‰ (181/45 435), M 1,5 ‰ (70/45435), C 1,2 ‰ (54/45 435), K 1,2 ‰ (55/45435), c 0,6 ‰ (26/45 435), S 0,4 ‰ (20/45435), Jk<sup>a</sup> 0,2 ‰ (9/45 435), Pp1<sub>pk</sub> (Tj<sup>a</sup>) 0,1 ‰ (3/45 435) a Fy<sup>a</sup> 0,0 ‰ (2/45 435).

**Závěr:** I přes provádění profylaxe anti-D imunoglobulinem u RhD negativních žen představuje RhD antigen druhou nejčastější, avšak klinicky nejvýznamnější příčinu mateřské aloimunizace. Klinický problém rovněž představují non-D antigeny z Rh systému, antigeny z Kell systému, méně často antigeny ze systémů MNS a Kidd.

### KLÍČOVÁ SLOVA

antierytrocytární aloprotilátky – RhD – incidence

## ÚVOD

Podle doporučeného postupu České gynekologické a porodnické společnosti (ČGPS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) by v České republice (ČR) měl být proveden všem těhotným ženám v prvním trimestru těhotenství screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek [20].

Cílem screeningu nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek je vyselektovat rizikovou skupinu těhotných žen, u kterých existuje riziko rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence (HDFN, Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn).

V ČR však neexistuje národní registr screeningových programů v těhotenství, a tudíž nejsou k dispozici ani validní informace o incidenci antierytrocytárních protilátek u těhotných žen.

Cílem práce bylo zjistit incidenci specifických klinicky významných antierytrocytárních aloprotilátek u těhotných žen v prvním trimestru těhotenství v olomouckém regionu.

Jako specifické označujeme aloprotilátky, které jsou namířeny proti konkrétnímu antigenu nebo antigenům. Za klinicky významné antierytrocytární aloprotilátky považujeme u těhotných žen takové aloprotilátky, které v případě přítomnosti komplementárního antigenu na povrchu erytrocytů u plodu mohou způsobit rozvoj závažné formy HDFN.

## MATERIÁL A METODIKA

### Soubor pacientek

V letech 2000 až 2011 bylo na Transfuzním oddělení FN Olomouc vyšetřeno celkem 45 435 žen v prvním trimestru těhotenství. U všech těhotných žen byl v prvním trimestru těhotenství (do konce 14. týdne) proveden screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek metodou sloupcové aglutinace. V případě pozitivního screeningu nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek byla provedena identifikace antierytrocytární aloprotilátky, a pokud šlo o specifickou klinicky významnou aloprotilátku, byla následně provedena i kvantifikace aloprotilátky.

Do roku 2005 byly výsledky hodnoceny retrospektivně a následně již probíhala studie prospektivně. Vyhodnocení bylo prováděno na základě laboratorních výsledků uvedených v laboratorním informačním systému transfuzního oddělení ISTO 2000, od 6. 6. 2010 pak ISTO 3300 a ve formuláři „Záznam o vyšetření gravidní ženy s pozitivními antierytrocytárními protilátkami“.

### Odběr vzorku

Vyšetření těhotných pacientek se provádělo ze vzorku žilní krve odebrané venepunkcí do zkumavky s anti-koagulační látkou (K3EDTA, tri-draselná sůl kyseliny ethylen-diamin-tetraoctové). Celkem bylo odebráno 6 ml krve, vzorky se následně centrifugovaly 10 minut/4000 otáček, poté byla provedena kontrola množství vzorku a makroskopicky i kontrola hemolýzy. Do provedení vyšetření byly vzorky skladovány v chladnici při teplotě +2 °C až +8 °C. Vyšetření bylo provedeno do 72 hodin od příjmu krevního vzorku na transfuzní oddělení. Nebyly zpracovávány krevní vzorky starší 7 dnů od odběru.

### Laboratorní zpracování

Nejdříve byl proveden screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek v séru/plazmě metodou sloupcové aglutinace (DiaMed GmbH, Switzerland). V letech 2000 až 2009 se screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek prováděl manuálně a od dubna 2009 v souvislosti s automatizací provozu Laboratoře prenatální imunohematologie se prováděl na imunohematologickém analyzátoru TECHNO TwinStation (DiaMed AG, Switzerland). Samotná detekce nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek se prováděla v nepřímém antiglobulinovém testu a enzymovém (papain) testu za použití diagnostických screeningových erytrocytů ID-DiaCell I-II-III a ID-DiaCell I-II-III-P (DiaMed GmbH, Switzerland) a gelových karet ID-Neutral/Coombs (DiaMed GmbH, Switzerland) s následnou inkubací při 37 °C a centrifugací. V případě pozitivního screeningu nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek byla vždy následně provedena identifikace protilátkového nálezu na systému sloupcové aglutinace (DiaMed GmbH, Switzerland), s použitím karet ID-Neutral a ID-LISS/Coombs (DiaMed GmbH, Switzerland) a diagnostických panelových erytrocytů ID-Dia Panel a ID-Dia Panel P (DiaMed GmbH, Switzerland) s následnou inkubací při 37 °C a centrifugací. Nebylo-li možné uzavřít výsledek na základě vyšetření metodou sloupcové aglutinace (DiaMed GmbH, Switzerland), zejména pokud šlo o směs specifických antierytrocytárních aloprotilátek, byl jako referenční systém použit systém sloupcové aglutinace (Grifols International, S.A., Spain) s použitím karet DG Gel Neutral (Grifols International, S.A., Spain), DG Gel Coombs (Grifols International, S.A., Spain) a diagnostických panelových erytrocytů Identisera Diana/Identisera Diana P (Grifols International, S.A., Spain).

Při identifikaci specifické klinicky významné aloprotilátky v séru těhotné ženy byl následně vyšetřen i komplementární antigenní fenotyp na povrchu erytrocytů.

**Tab. 1** Incidence nepravidelných antierytrocytárních protilátek u žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000 až 2011. Celkem bylo vyšetřeno 45 435 těhotných žen v I. trimestru těhotenství, u 4,81 % žen byl screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek pozitivní a bylo následně nutné provést identifikaci protilátek. U 2,25 % žen byla protilátka identifikována a u 1,5 % žen se jednalo z hlediska možného rozvoje HDFN o klinicky významnou aloprotilátku, kterou bylo tudíž nutné i kvantifikovat. Uvedený výpočet incidence jednotlivých typů protilátek nezohledňuje možnost současného výskytu více typů specifických aloprotilátek u jedné těhotné ženy.

Nepravidelné antierytrocytární protilátky		Incidence	
		n	%
protilátky	chladové		
	tepelné	2184	4,81
	autoprotilátky		
	aloprotilátky		
	nespecifické		
	specifické	1022	2,25
	klinicky nevýznamné		
	klinicky významné		
	transfuzní kompatibilita		
	HDFN	683	1,50
screening	identifikace	kvantifikace	

HDFN (Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn) – hemolytická nemoc plodu a novorozence

**Tab. 2** Incidence specifických klinicky významných antierytrocytárních aloprotilátek u žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000 až 2011. Celkem bylo vyšetřeno 45 435 žen.

Krevně skupinový systém	Antigen	Antierocytoyární aloprotilátky	
		N	Incidence %
Rh	D	181	3,98
	C	54	1,19
	c	26	0,57
	E	258	5,68
	e	5	0,11
Kell	K	55	1,21
MNS	M	70	1,54
	S	20	0,44
Kidd	Jk <sup>a</sup>	9	0,2
Duffy	Fy <sup>a</sup>	2	0,04
P	P <sub>1</sub>	3	0,07

Ke kvantifikaci aloprotilátek byla použita metoda titrace systémem sloupcové aglutinace (DiaMed GmbH, Switzerland). Ředění plazmy bylo prováděno fyziologickým roztokem.

K titraci aloprotilátek anti-D se použily diagnostické erythrocyty s fenotypem R<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (cDE).

Pro titraci aloprotilátek anti-c a anti-E byly použity diagnostické erythrocyty s fenotypem R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (DCcEe) nebo R<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (cDE). V případě aloprotilátek anti-C a anti-e se použily diagnostické erythrocyty s fenotypem R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (DCcEe) nebo R<sub>1</sub>R<sub>1</sub> (CDe).

Pro ostatní aloprotilátky se vždy použily erythrocyty, na jejichž povrchu byla přítomna kombinace všech variant pro protilátku komplementárního antigenu.

## VÝSLEDKY

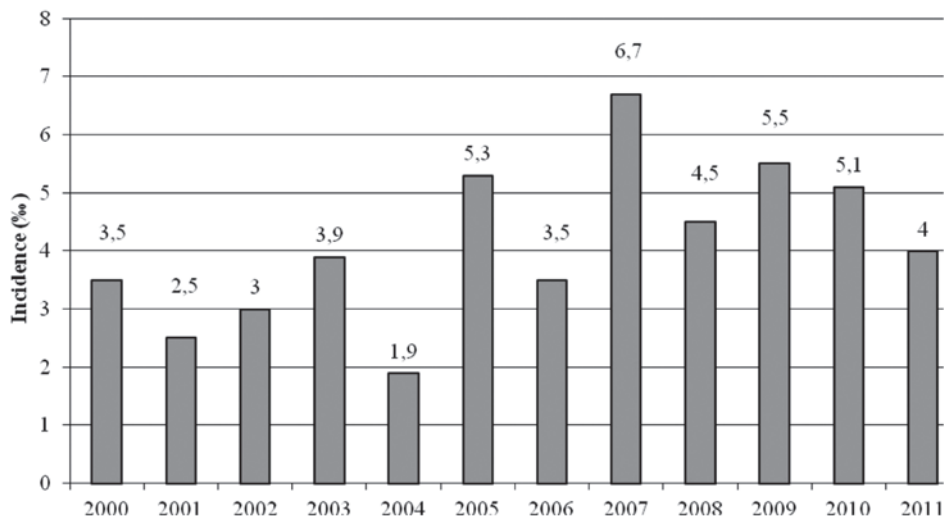
Celkem bylo vyšetřeno 45 435 těhotných žen v prvním trimestru těhotenství, u 4,81 % žen byl screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek pozitivní a bylo následně nutné provést identifikaci protilátky. U 2,25 % žen byla protilátka identifikována a u 1,5 % žen šlo z hlediska možného rozvoje HDFN o specifickou klinicky významnou aloprotilátku, kterou bylo tudíž nutné i kvantifikovat. Uvedený výpočet incidence jednotlivých typů protilátek nezohledňuje možnost současného výskytu více typů specifických aloprotilátek u jedné těhotné ženy.

Incidence nepravidelných antierytrocytárních protilátek u žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000 až 2011 zobrazuje tabulka 1.

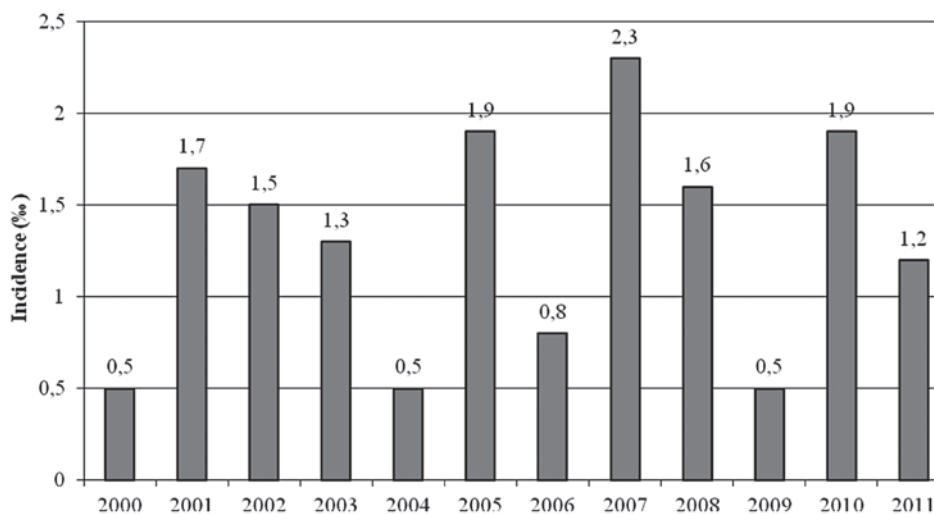
Incidence specifických klinicky významných antierytrocytárních aloprotilátek zachycuje tabulka 2.

Incidence RhD aloimunizace v jednotlivých letech znázorňuje graf 1.

Incidence Kell (K, K1) aloimunizace v jednotlivých letech zobrazuje graf 2.



**Graf. 1** Incidence RhD aloimunizace těhotných žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000–2011



**Graf. 2** Incidence Kell aloimunizace těhotných žen v I. trimestru těhotenství v olomouckém regionu v letech 2000–2011

## DISKUSE

V rámci ČR se jedná o ojedinělý soubor pacientek, neboť v současné době neexistuje žádná jiná publikovaná práce, se kterou by bylo možné získaná data o incidenci antierytrocytárních protilátek u těhotných žen porovnat.

Přesná data o incidenci specifických klinicky významných antierytrocytárních aloprotilátek u těhotných žen nejsou v ČR k dispozici. Rovněž výskyt závažných forem hemolytické nemoci plodu

a novorozence lze jen odhadovat a případy končící vzhledem k dramatickému průběhu úmrtím plodu již před 24. týdnem těhotenství unikají evidenci zcela.

Závažné formy HDFN způsobují nejčastěji antigeny RhD (85 %), Kell (K1) (10 %) a Rhc (3,5 %) [15, 17].

V našem souboru byly specifické klinicky významné antierytrocytární aloprotilátky diagnostikovány v prvním trimestru těhotenství u 1,5 % žen. Nejčastější příčinou klinicky významné erytrocy-

tární aloimunizace byl antigen E 5,7 ‰ (258/45 435), následován antigeny D 4,0 ‰ (181/45 435), M 1,5 ‰ (70/45 435), C 1,2 ‰ (54/45 435), K 1,2 ‰ (55/45 435), c 0,6 ‰ (26/45 435), S 0,4 ‰ (20/45 435), Jk<sup>a</sup> 0,2 ‰ (9/45435), PP1<sub>pk</sub> (Tj<sup>a</sup>) 0,1 ‰ (3/45 435) a Fy<sup>a</sup> 0,0 ‰ (2/45 435).

Antigen D je velmi imunogenní antigen. Přibližně 15 % jedinců bílé populace je RhD negativních a asi 2/3 RhD negativních žen budou mít v prvním těhotenství RhD pozitivní plod. Přibližně v 10 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že RhD negativní matka bude mít RhD pozitivní plod [1, 6]. Incidence aloprotilátky anti-D byla v našem souboru 4,0 ‰ (181/45 435). Předpokládáme-li v České republice podobné výsledky, pak jde při 100 000 porodech asi o 400 RhD aloimunizovaných těhotných žen ročně. Pokud dvě třetiny z nich budou mít RhD pozitivní plod, můžeme předpokládat asi 267 ohrožených plodů ročně. Všem případům RhD aloimunizace však lze teoreticky zabránit profylaktickým podáním anti-D gamaglobulinu v potřebné dávce při každé potenciálně senzibilizující události [8, 12].

K antigen (K1) patří spolu s antigeny v systémech ABO a Rh k nejvíce imunogenním antigenům [2]. Incidence aloimunizace antigenem K (K1) byla v našem souboru 1,2 ‰ (55/45 435). Předpokládáme-li v České republice podobné výsledky, tak jde při 100 000 porodech asi o 120 Kell (K, K1) aloimunizovaných těhotných žen ročně. Při 5% pravděpodobnosti, že budou mít K pozitivní plod, můžeme předpokládat asi 6 ohrožených plodů ročně. V České republice není ženám před ukončením reprodukčního období při transfuzi vždy podávána K (K1) kompatibilní nebo K (K1) negativní krev.

V jednom případě (1/45 435) byla u těhotné ženy s K<sub>0</sub> fenotypem (null fenotyp) diagnostikována aloprotilátka anti-Ku (incidence 0,02 ‰). K<sub>0</sub> fenotyp je vzácný fenotyp, kdy na povrchu erytrocytů chybí antigeny Kell systému. Jedinci s K<sub>0</sub> fenotypem produkují anti-Ku protilátku, která reaguje se všemi Kell antigeny, kromě K<sub>0</sub> fenotypu. K<sub>0</sub> fenotyp se vyskytuje velmi vzácně. Race et al. uvádí nález jednoho K<sub>0</sub> fenotypu na 24 953 testovaných bělochů [18]. Aloprotilátka anti-Ku je považována z hlediska HDFN za klinicky významnou aloprotilátku a zajištění hemoterapie pro takovéto pacientky je velmi obtížné. Ve dvou případech byla u těhotných žen detekována aloprotilátka anti-Kp<sup>a</sup> (incidence 0,04 ‰). Anti-Kp<sup>a</sup> však způsobuje HDFN pouze vzácně a byl popsán pouze jeden případ hydropsu plodu [19].

RhD aloimunizace je v současnosti jediná erytrocytární aloimunizace, které lze zabránit včasným podáním anti-D imunoprofylaxe. Se zavedením imunoprofylaxe anti-D imunoglobulinem a standardizace postupu při antepartální profylaxi došlo k poklesu výskytu anti-D aloprotilátek u RhD ne-

gativních žen [8, 9, 10]. V ostatních antigenních systémech však možnost preventivní imunizace není a aloimunizace těhotných žen těmito klinicky významnými antigeny bude tudíž představovat riziko rozvoje hemolytické nemoci u plodu a novorozence i v budoucnosti.

Geifman-Holtzman a kol. [4] vyšetřil ve svém souboru 37 506 krevních vzorků žen, z nichž 40 % bylo ve fertilním věku a diagnostikoval antierytrocytární aloprotilátky, které mohou být asociovány s HDFN u 1,1 % žen. Nejčastěji šlo o aloprotilátku anti-D 2,7 ‰ (101/37 506), dále pak anti-E 2,0 ‰ (77/37 506), anti-c 0,8 ‰ (32/37 506), anti-C 0,7 ‰ (26/37 506), anti-K 3,0 ‰ (115/37 506), anti-M 0,5 ‰ (19/37 506), anti-S 0,1 ‰ (4/37 506), anti-Fy<sup>a</sup> 0,8 ‰ (31/37 506) a anti-Jk<sup>a</sup> 0,2 ‰ (8/37 506).

Výskyt aloprotilátky anti-D byl ve sledovaném souboru v porovnání s našimi výsledky nižší, což lze vysvětlit kvalitněji prováděnou prevencí RhD aloimunizace, než je tomu v olomouckém regionu a pravděpodobně i v celé ČR. Naopak v našem souboru byl nižší výskyt Kell aloimunizace, což pravděpodobně souvisí se snahou podávat v ČR ženám ve fertilním věku při transfuzi Kell kompatibilní krev.

Více než polovinu tepelných antierytrocytárních protilátek diagnostikovaných u těhotných žen v olomouckém regionu v letech 2000 až 2011 tvořily nespecifické protilátky, které sice nemají klinický význam z hlediska hemolytické nemoci plodu a novorozence, nicméně mohou komplikovat imunohematologické vyšetření těhotné ženy a způsobit komplikace při zajištění eventuální hemoterapie. Vysoká incidence nespecifických protilátek zcela jistě souvisí s prováděním screeningu i enzymovým testem (papain), který má větší senzitivitu při detekci protilátek zejména z Rh systému.

## ZÁVĚR

I přes provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen představuje RhD antigen stále druhou nejčastější, avšak klinicky nejvýznamnější příčinu mateřské aloimunizace v ČR. Klinickým problémem rovněž zůstává aloimunizace non D antigeny ze systému Rh, antigeny ze systému Kell, méně často pak antigeny ze systémů MNS a Kidd.

Je-li u těhotné ženy na začátku těhotenství diagnostikována klinicky významná aloprotilátka, je nutné zajistit adekvátní konzultaci pacientky se stanovením dalšího postupu na pracovišti s odborností gynekologie a porodnictví. Pokud nelze vyloučit riziko rozvoje HDFN, měla by být pacientka s ohledem na riziko rozvoje anémie plodu sledována na specializovaném pracovišti, které se zabývá touto problematikou. Nezbytná je mezi-

oborová spolupráce gynekologa, imunohematologa a neonatologa. Standardní prenatalní péče však může dále probíhat u ošetřujícího gynekologa.

**Podpořeno grantem IGA MZ ČR  
NT-11004-3/2010, NT-12225-4/2011.**

## LITERATURA

1. **Berghella, V.** Maternal-Fetal Evidence-Based Guidelines (Series in maternal fetal medicine). Informa Healthcare Publishing, 1<sup>st</sup> ed, 2007.
2. **Dean, L.** Blood groups and red cell antigens. National Center for Biotechnology Information (US), 2005.
3. **Dušková, D., Kubánková, H., Masopust, J., et al.** Imunohematologická vyšetření v těhotenství a po porodu. Doporučení společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP, č. STL2010\_06 ze dne 1. 3. 2010 verze 3 (2010\_06), Souhrn doporučení.
4. **Geifman-Holtzman, O., Wojtowycz, M., Kosmas, E., Artal, R.** Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol*, 1997, 89, p. 272–275.
5. **Gunduz, E., Meltem-Akay, O., Uskudar-Teke, H., Gulbas, Z.** Incidence of red-cell alloimmunization due to non-anti-D antibodies during pregnancy. An experience from Turkey. *Transfusion Apheresis Sci*, 2012, 43, p. 261–263.
6. **Hadley, A., Soothill, P.** Aloimmune disorders of pregnancy; anemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus newborn. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
7. **Lubušký, M., Procházka, M., Šantavý, J., et al.** Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu. *Čes Gynek*, 2006, 71, s. 272–280.
8. **Lubušký, M., Procházka, M., Krejčová, L., et al.** Prevence RhD aloimmunizace u těhotných žen v těhotenství a po porodu RhD pozitivního dítěte. *Čes Gynek*, 2006, 71, s. 173–179.
9. **Lubušký, M.** Prevence Rh(D) aloimmunizace u Rh(D) negativních žen. *Prakt Gyn*, 2008, 12, s. 100–103.
10. **Lubušký, M.** Prevence RhD aloimmunizace. Evidence Based

Medicine a přehled doporučených postupů. *Postgrad Med*, 2010, 12, s. 194–198.

11. **Lubušký, M., Holusková, I., Procházka, M., et al.** The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23 (Suppl 1.), p. 593.
12. **Lubušký, M., Procházka, M., Šimetka, O., Holusková, I.** Doporučení k provádění prevence RhD aloimmunizace u RhD negativních žen. *Čes Gynek*, 2010, 75, s. 323–324.
13. **Lubušký, M., Procházka, M.** Erytrocytární aloimmunizace těhotných žen: Hemolytická nemoc plodu a novorozence. *Postgrad Med*, 2012, 14, 3, s. 242–246.
14. **Lubušký, M., Procházka, M., Šimetka, O., Holusková, I.** Doporučení k provádění prevence RhD aloimmunizace u RhD negativních žen. *Postgrad Med*, 2012, 14, 3, s. 246–247.
15. **Moise, JK.** Fetal anemia due to non-Rhesus-D red cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2008, 13, p. 207–214.
16. **Natukunda, B., Mugenyi, G., Brand, A., Schonewille, H.** Maternal red blood cell alloimmunization in South Western Uganda. *British Blood Transfusion Society. Transfus Med*, 2011.
17. **Pětroš, M., Lubušký, M., Šimetka, O., Procházka, M.** Aloimmunizace těhotných žen non-RhD erytrocytárními antigeny; přehledový článek. *Čes Gynek*, 2010, 75, s. 325–333.
18. **Race, RR., Sanger, R.** Blood Groups in Man, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
19. **Smoleniek, J., Anderson, N., Poole, GD.** Hydrops fetalis caused by anti-Kpa, an antibody not usually detected in routine screening (Abstract). *Transfus Med*, 1994, (Suppl. 1), p. 48.
20. **Unzeitig, V., Měchurová, A., Lubušký, M.** Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství. *Čes Gynek*, 2012, 77, 3, s. 265–266.

**MUDr. Iva Holusková**  
Transfuzní oddělení  
Fakultní nemocnice Olomouc  
I. P. Pavlova 6  
775 20 Olomouc