

Profilaktyka śródciążowa i okołoporodowa konfliktu serologicznego

The role of antenatal and postpartum anti-D prophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-RhD alloimmunisation

Marta Baczyńska-Strzecha, Jarosław Kalinka

Klinika Perinatologii i Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Do lat siedemdziesiątych XX wieku choroba hemolityczna płodu i/lub noworodka stanowiła istotną przyczynę umieralności okołoporodowej, zachorowalności noworodków, a także była przyczyną długotrwałej niepełnosprawności w późniejszym wieku. Wprowadzenie profilaktyki okołoporodowej oraz śródciążowej pozwoliło na znaczącą redukcję częstości występowania choroby hemolitycznej płodu i/lub noworodka (HDFN) w Polsce i na świecie. Artykuł omawia zagadnienie immunoprofilaktyki konfliktu serologicznego oraz aktualnie obowiązujące zalecenia i standardy opieki nad kobietą Rh-ujemną w Polsce.

Słowa kluczowe: konflikt serologiczny, choroba hemolityczna płodu i/lub noworodka, immunoglobulina anti-RhD, immunoprofilaktyka

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 2: 64–69

Wstęp

Konflikt serologiczny matczyno-płodowy jest patologią położniczą polegającą na występowaniu w krwiobiegu matki przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym erytrocytów płodu. Przeciwciała te przechodząc do krążenia płodowego opłaszczają erytrocyty płodu, powodując ich hemolizę. Następstwem tego jest choroba hemolityczna płodu i/lub noworodka (HDFN), której powikłaniami są niedokrwistość hemolityczna, obrzęk uogólniony płodu oraz zgon wewnątrzmaciczny płodu [1]. Do lat 70. XX wieku choroba hemolityczna płodu i/lub noworodka stanowiła istotną przyczynę umieralności okołoporodowej, zachorowalności noworodków, a także była przyczyną długotrwałej niepełnosprawności w późniejszym wieku. Wprowadzenie profilaktyki okołoporodowej oraz śródciążowej

pozwoiliło na znaczącą redukcję częstości występowania HDFN w Polsce i na świecie [2]. W Polsce ciężka choroba hemolityczna nadal najczęściej powodowana jest niezgodnością w układzie Rh. W ponad 95% przypadków jest to niezgodność w zakresie antygenu D, pozostałe antygeny układu Rh (E, C, e, c) są odpowiedzialne za 2% przypadków HDFN. Przyczyną immunizacji matki mogą być również antygeny z innych układów grupowych takie jak: Kell (K, k), Duffy (Fya), Kidd (Jka, Jkb), czy MNSs (M, N, S, s). W Polsce najsilniej immunogenny czynnik D występuje u 85% populacji, z czego szacuje się, że 55% to heterozygoty CDe/cde [3]. Rh-ujemna matka i Rh-dodatni ojciec będący heterozygotą mają 50% szans na poczęcie dziecka Rh-ujemnego, czyli w przypadku tych 50% ciąży nie występuje ryzyko immunizacji w zakresie antygenu D [4]. Ocenia się, że ilość krwi płodu, która może spowodować immunizację matki wynosi od

Adres do korespondencji: Marta Baczyńska-Strzecha, Klinika Perinatologii i Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel. +48 42 680 47 22, e-mail: marta.baczynska-strzecha@umed.lodz.pl

0,1 do 0,5 ml. Wśród czynników zwiększających ryzyko immunizacji należy wymienić m.in.: wewnątrzmaciczne badania inwazyjne, terapię wewnątrzmaciczną płodu, krwawienie podczas ciąży, uraz brzucha ciężarnej czy też ciążę wielopłodową. Natomiast już dawka 20 µg (100 IU) immunoglobuliny anty-RhD chroni przed 1 ml D dodatnich krwinek czerwonych lub 2 ml krwi pełnej [5, 6]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) i Brytyjska Rada ds. Badań Medycznych postuluje, że nieco więcej, bo 25 µg (125 µl) jest potrzebnych do ochrony przed tą samą objętością czerwonych krwinek D-pozytywnych [7].

Immunoprofilaktyka konfliktu serologicznego

W 1960 roku Stern odkrył, że można zapobiec immunizacji kobiety ciężarnej przez RhD dodatnią krew płodu poprzez zastosowanie immunoglobuliny anty-D po porodzie. Immunoglobulinę anty-D otrzymywano z surowicy krwi mężczyzn oraz kobiet po menopauzie z grupą krwi RhD minus, których układ odpornościowy był dodatkowo stymulowany do produkcji przeciwciał anty-D [8]. Odkrycie Sterna i wprowadzenie rutynowej profilaktyki poporodowej w latach 70. pozwoliło na zmniejszenie ryzyka wystąpienia w następnej ciąży choroby hemolitycznej płodu i noworodka z 12–13% do 1–2% [9]. Natomiast Zipsky już w 1967 roku zwrócił uwagę na fakt immunizacji, do której może dochodzić już w czasie ciąży, a nie dopiero przy porodzie. Może być to następstwem podania za małych dawek immunoglobuliny po interwencjach zabiegowych wykonywanych w czasie ciąży lub bezobjawowych przecieków matczyno-płodowych [10]. Krew płodu przedostaje się do krążenia matki najczęściej w końcowym okresie ciąży, a szczególnie podczas porodu. W ponad 80% przypadków przyczyna przecieku płodowo-matczynego większego niż 30 ml krwinek czerwonych pozostaje niejasna. Do znanych czynników ryzyka zwiększających ryzyko przecieku matczyno-płodowego należą: poród martwego płodu, cięcie cesarskie, łożysko przodujące, inwazyjna diagnostyka prenatalna oraz terapia wewnątrzmaciczna (amniopunkcja, kordocenteza, biopsja trofoblastu, transfuzja dopłodowa), uraz brzucha, ciąża wielopłodowa, ciąża pozamaciczna [11]. Z badania przeprowadzonego przez Huchet w 1987 roku wynika, że dodatkowe zastosowanie śródciażowe immunoglobuliny anty-D, pozwoli na zmniejszenie immunizacji w czasie ciąży z 1% do 0,2% przypadków [12]. Podobne wyniki dotyczące redukcji ryzyka wystąpienia konfliktu serologicznego po zastosowaniu śródciażowym immunoglobuliny dostarczyły badania prowadzone przez Bowmana i wsp., w których wskazuje się zmniejszenie ryzyka immunizacji do 0,1% [13]. Również metaanaliza przeprowadzona przez Jones obejmująca 11 badań wykazała, że zastosowanie immunoglobuliny anty-D

między 28. a 34. tygodniem ciąży w różnych dawkach mieszczących się pomiędzy 250 a 1500 IU pozwala na zmniejszenie ryzyka immunizacji z 1,9–2,2% do 0–0,2%. Natomiast autorzy tej metaanalizy zwracają uwagę na fakt, że aby uniknąć 1. przypadku immunizacji w czasie ciąży, należy zastosować profilaktykę śródciażową aż u 278 kobiet Rh-ujemnych (NNT=278) [14]. Nieco inne wyniki dotyczące immunoprofilaktyki śródciażowej wykazała metaanaliza obejmująca 4500 ciąż. W badaniu tym stwierdzono, że ryzyko immunizacji było mniejsze, ale nieistotne statystycznie w grupie kobiet, które otrzymały i tych, które nie otrzymały profilaktyki śródciażowej i urodziły płód RhD dodatni (OR 0.42, 95% CI 0.15–1.17). Natomiast wykazano, że kobiety otrzymujące śródciażowo immunoglobulinę istotnie rzadziej mają dodatni test Kleihauera (test wykrywający obecność komórek płodu w krążeniu matki) w ciąży (OR 0.60, 95% CI 0.41–0.88) a płód jest RhD dodatni (OR 0.60, 95% CI 0.46–0.79) [2].

Zalecenia dotyczące immunoprofilaktyki śródciażowej różnią się między sobą, zarówno jeśli chodzi o tydzień ciąży, w którym należy ją podawać, jak również pod względem sugerowanej odpowiedniej dawki immunoglobuliny. *The National Health and Medical Research Council* (NHMRC) zaleca podawanie dwóch dawek 125 µg immunoglobuliny w 28. i kolejną w 34. tygodniu ciąży, podobnie jest w Nowej Zelandii i w Wielkiej Brytanii, ale *The National Institute for Clinical Excellence* (NICE) sugeruje dawkę 100 µg. W Danii rekomenduje się 200 µg w 30. tygodniu, natomiast w Hiszpanii, tak jak w Polsce 300 µg w 28. tygodniu ciąży [15]. Opracowanie idealnego schematu podawania immunoglobuliny wymaga dalszych badań.

Immunoprofilaktyka jest bezpieczna zarówno dla matek, jak i płodów. Analiza wpływu zastosowania śródciażowej immunoprofilaktyki nie wykazała negatywnych następstw dla zdrowia matek i ich nienarodzonych dzieci. W teorii przeniesienie zastosowanej anty-D z matki na płód mogłoby spowodować niedokrwistość u płodu. Brak jednak badań, które mogłyby potwierdzić tą teorię, ponieważ nawet w przypadku konieczności powtarzania wysokich dawek immunoglobuliny w czasie ciąży, nie zaobserwowano hemolizy ani niedokrwistości u płodów [16]. U 10% noworodków, których matki otrzymywały profilaktycznie immunoglobulinę, odnotowano laboratoryjne cechy uczulenia czerwonych krwinek (dodatni bezpośredni test antyglobulinowy). Efekt ten był subkliniczny i nie prowadził do niedokrwistości, żółtaczk, czy też nie zwiększał konieczności zastosowania fototerapii u płodu. Również teoretycznie obecność niskich poziomów podanych profilaktycznie przeciwciał anty-D w krążeniu matczynym mogłaby skutkować zwiększoną pierwotną odpowiedzią immunologiczną na krwinki czerwone RhD-dodatnie, jednak efekt ten również nie był obserwowany [17]. Badanie przeprowadzone przez Thomtona i wsp.

analizowało wpływ stosowania immunoprofilaktyki na ciążę, nie wykazało wpływu stosowania immunoglobuliny na ryzyko występowania porodów przedwczesnych, poronień, masę urodzeniową płodu, nadciśnienie tętnicze, białkomocz czy zgon wewnątrzmaciczny płodu w pierwszej i kolejnych ciążach [18]. Ze względu na sposób otrzymywania immunoglobuliny anty-D z surowicy dawców można by było obawiać się krwiopochodnych infekcji wirusowych, jednak przypadki takie były opisywane na początku wprowadzenia immunoprofilaktyki i obecnie nie są rejestrowane ze względu na restrykcyjne sposoby badania dawców oraz odpowiednie przygotowanie preparatów immunoglobuliny [19, 20].

Dokładny mechanizm zapobiegania immunizacji poprzez podanie immunoglobuliny pozostaje niejasny [21]. Sugeruje się, że podane anty-D pozwala ukryć płodowe czerwone krwinki przed matczynym układem immunologicznym. Mechanizm ten odgrywa znaczącą rolę w zapobieganiu konfliktowi serologicznemu [22]. Podane przeciwciała anty-D blokują determinanty antygenowe na powierzchni erytrocytów, co pozwala na zasłonięcie antygeny D na powierzchni erytrocytów płodu przed układem immunologicznym matki. Ponadto spowodowana immunoglobuliną immunosupresja powoduje zahamowanie matczynek komórek dendrytycznych lub limfocytów B anty-D specyficznych zanim rozwinie się skierowana przeciwko erytrocytom płodu reakcja immunologiczna [23, 24].

Rekomendacje polskie dotyczące profilaktyki konfliktu serologicznego

Obecnie obowiązują od dnia 18 grudnia 2015 roku zalecenia wydane przez Narodowe Centrum Krwi dotyczące stosowania immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygeny D z układu Rh. W zaleceniach tych określono profilaktykę konfliktu serologicznego śródciążową, postępowanie w wybranych patologjach położniczych oraz po porodach [25]. Ponadto zakres badań diagnostycznych oraz świadczeń profilaktycznych wraz z terminami ich wykonania został określony poprzez Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 roku w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem.

W przypadku kobiet ciężarnych zgodnie z obowiązującymi standardami opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży fizjologicznej, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem do 10. tygodnia ciąży należy każdej kobiecie oznaczyć grupę krwi oraz wykonać badanie w kierunku obecności przeciwciał odpornościowych. Na badanie przesiewowe alloprzeciwi-

ciał powinny być kierowane wszystkie kobiety zarówno Rh-ujemne jak i Rh-dodatnie. Pośredni test antyglobulinowy (pośredni odczyn Coombsa) powinien być wykonany powtórnie pomiędzy 21.–26. tygodniem oraz pomiędzy 27.–32. tygodniem ciąży [26].

W grupie kobiet ciężarnych Rh-ujemnych, u których nie wykryto przeciwciał odpornościowych, w przypadku wystąpienia krwawienia przed 20. tygodniem ciąży lub jeżeli wykonywana jest inwazyjna diagnostyka prenatalna taka jak: amniopunkcja, biopsja kosmówki czy kordocenteza należy podać 50 µg immunoglobuliny anty-RhD. W przypadku pacjentek z powtarzającymi się krwawieniami podczas ciąży, należy rozważyć podawanie immunoglobuliny co 6 tygodni w standardowej dawce.

Po poronieniu samoistnym, przerwaniu ciąży, usunięciu ciąży pozamacicznej należy podać do 20. tygodnia ciąży 50 µg immunoglobuliny anty-D. Wyjątek stanowią pacjentki, u których dochodzi do kompletnego samoistnego poronienia, przebiegającego bez dolegliwości bólowych, przed 12. tygodniem ciąży, niewymagającego łyżeczkowania jamy macicy, które nie wymagają podania immunoglobuliny. W przypadku pacjentek, u których dochodzi do krwawienia z dróg rodnych po 20. tygodniu ciąży z powodu zagrażającego poronienia czy porodu przedwczesnego lub wykonywany jest obrót zewnętrzny płodu należy podać 150 µg immunoglobuliny anty-D. Po porodzie naturalnym Rh dodatniego dziecka przez Rh ujemną matkę, u której nie stwierdzono obecności przeciwciał, również podajemy 150 µg immunoglobuliny anty-RhD. Dawkę należy zwiększyć do 300 µg, jeżeli poród był powikłany cięciem cesarskim, ręcznym wydobyciem łożyska, zabiegiem Credego, czy też był to poród martwego płodu lub poród w ciąży mnogiej. Ponadto, Narodowe Centrum Krwi w swoich zaleceniach dopuszcza, żeby w przypadku niedostępności preparatu, zawierającego zalecaną dawkę immunoglobuliny, zastosować wyższą dawkę immunoglobuliny anty-RhD.

Zgodnie z zaleceniami z 2015 roku każdej kobiecie ciężarnej Rh-ujemnej, u której nie wykryto przeciwciał anty-RhD, należy w 28.–30. tygodniu ciąży podać 300 µg immunoglobuliny anty-RhD jako profilaktykę śródciążową. Takie postępowanie nie zwalnia od podania immunoglobuliny anty-RhD po porodzie. U kobiet, u których zastosowano profilaktykę śródciążową w 28.–30. tygodniu, nie należy wykonywać badania na obecność przeciwciał odpornościowych po porodzie przed podaniem poporodowym immunoglobuliny. Z profilaktyki śródciążowej zwalnia tylko stwierdzenie w czasie ciąży, że płód jest RhD ujemny na podstawie analizy wolnokrążącego DNA płodu w osoczu ciężarnej [25]. Należy pamiętać, że u 17% kobiet Rh-ujemnych, które nie otrzymają immunoprofilaktyki poporodowej i śródciążowej dojdzie do immunizacji. W pierwszej ciąży bardzo rzadko dochodzi do rozwinięcia choroby

hemolitycznej, ale opisywane są również przypadki jej występowania [27]. Choroba hemolityczna płodu i/lub noworodka prowadzi do ciężkiej niedokrwistości u płodu, niedotlenienia wewnątrzmacicznego, obrzęku uogólnionego, ciężkiej żółtaczki hemolitycznej a nawet obumarcia płodu [2].

Badanie wolnego DNA płodu – przyszłość profilaktyki konfliktu serologicznego?

Wolne, pozakomórkowe DNA to DNA, które pochodzi z ulegających apoptozie komórek głównie trofoblastu i jest wykrywalne od 5. tygodnia po zapłodnieniu. Wolne DNA płodu stanowi od 9–11% całkowitej puli wolnego DNA w krwiobiegu ciężarnej. Krąży w krwiobiegu do kilku godzin zanim dojdzie do jego degradacji [28] i jest niewykrywalne w krwiobiegu matki już 30–60 min. po porodzie [29]. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zaleceniami wydanymi przez Narodowe Centrum Krwi dotyczącymi stosowania immunoglobuliny anti-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego analiza wolnokrążącego DNA płodu w osoczu ciężarnej, pozwala na zwolnienie z profilaktyki śródciążowej kobiet, których płody są RhD ujemne [25]. Czułość analizy płodowego DNA zmienia się wraz z czasem trwania ciąży w przypadku badania wykonywanego przed 11. tygodniem ciąży wynosi około 96.85% (od 94.95% do 98.05%), w badaniach wykonywanych pomiędzy 11.–13. tygodniem ciąży 99.83% (od 99.06% do 99.97%), natomiast po 23. tygodniu ciąży 100% (od 99.59% do 100%) [30]. Badanie wolnego DNA płodu pozwala na odstępnie od niepotrzebnej w przypadku płodów Rh-ujemnych płodów profilaktyki śródciążowej, co pozwala na zaoszczędzenie środków ponoszonych przez pacjentów lub system ochrony zdrowia. Jednak badanie to jest kosztowne, dlatego przeprowadzono analizy potencjalnych korzyści finansowych, jeśli stałoby się ono rutynowym badaniem w czasie ciąży. Takiej analizy dokonano w badaniu przeprowadzonym na 101 ciężarnych z populacji francuskiej. W kraju tym, podobnie jak w Polsce, zalecana jest rutynowa profilaktyka śródciążowa polegająca na podaniu 300 µg immunoglobuliny anti-D w 28. tygodniu ciąży. W analizowanej populacji u 23 pacjentek wystąpił w czasie ciąży czynnik

zwiększający ryzyko immunizacji, taki jak: konieczność amniopunkcji, krwawienie w czasie ciąży czy uraz brzucha. Natomiast u 75 pacjentek nie wystąpiły czynniki zwiększające ryzyka immunizacji. Średni koszt immunoprofilaktyki u pacjentek z pierwszej grupy wynosił 331 €, natomiast w drugiej grupie był on szacowany na 208 €. Autorzy tej pracy wykazali, że wprowadzenie analizy płodowego DNA nawet we wczesnej ciąży, nie powoduje istotnej redukcji kosztów wynikającej z odstąpienia z immunoprofilaktyki w przypadkach Rh ujemnych płodów ze względu na zbyt wysoki koszt samego badania. Badacze sugerują, że aby mogło być ono wprowadzone do rutynowej praktyki, jego koszt powinien wynosić około 71.21 €. Obecnie cena tego badania w różnych laboratoriach w całej Europie mieści się w zakresie 149–279 € [31]. Podobna analiza została przeprowadzona w Kanadzie. Wynika z niej, że zastosowanie płodowego DNA pozwoli na oszczędność przy rezygnacji z niepotrzebnej immunoprofilaktyki [32]. W Danii obecnie do rutynowego zestawu badań przesiewowych w opiece nad kobietą ciężarną dodano genotypowanie RhD [33]. Badania pilotażowe nad podobnym rozwiązaniem prowadzono w Szwecji i Wielkiej Brytanii [34, 35].

W przyszłości należy dokonać analizy, biorąc pod uwagę zależność pomiędzy korzyściami a kosztami badania płodowego DNA, aby dostosować immunoprofilaktykę do indywidualnych potrzeb na terenie Polski.

Podsumowanie

1. Zastosowanie immunoprofilaktyki zarówno poporodowej, jak i śródciążowej pozwala na skuteczne i bezpieczne zapobieganie konfliktowi serologicznemu oraz rozwojowi choroby hemolitycznej płodu i/lub noworodka.
2. Odstąpienie od wprowadzonych zaleceń może nieść ze sobą poważne konsekwencje zdrowotne dla matki i dziecka oraz prawne dla lekarza prowadzącego ciążę.
3. W przyszłości należy przeanalizować zależność pomiędzy korzyściami a kosztami badania płodowego DNA, aby dostosować immunoprofilaktykę do indywidualnych potrzeb na terenie Polski.

Abstract

Haemolytic disease of fetus and newborn (HDFN) was a major cause of perinatal mortality, morbidity and long term disability of the child until the 1970s. The introduction of routine postpartum and antenatal anti-D prophylaxis reduced significantly the incidence of haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) in Poland and in the world. The paper discusses the issue of immunoprophylaxis for preventing rhesus alloimmunisation and current recommendations and standards of care for a Rh-negative woman in Poland.

Key words: serological conflict, haemolytic disease of fetus and newborn, anti-D gammaglobulin, anti-D prophylaxis

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 2: 64–69

Piśmiennictwo

- Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology*. 2006; 22(4): 188–195, indexed in Pubmed: [17430078](#).
- Crowther CA, Middleton P, McBain RD. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2): CD000020, doi: [10.1002/14651858.CD000020.pub2](#), indexed in Pubmed: [23450526](#).
- Gieleżyńska A, Fabijańska-Mitek J. Płodowo-matczyzny przeciek krwi – wykrywanie i ocena ilościowa. *Pol. Merk.Lek.* 2011; XXX ; 177: 219–223.
- Bugiera M. Choroba hemolityczna płodu i noworodka – profilaktyka, diagnostyka i leczenie. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*. 2012; 5 ; 2: 85–88.
- Stern K, Goodman H, Berger M. Experimental Isoimmunization to Hemoantigens in Man. Rhesus haemolytic disease. 1961: 161–169, doi: [10.1007/978-94-011-6138-1_28](#).
- Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003; 25(9): 765–773, doi: [10.1016/s1701-2163\(16\)31006-4](#), indexed in Pubmed: [12970812](#).
- MacKenzie IZ, Roseman F, Findlay J, et al. The kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin. *BJOG*. 2006; 113(1): 97–101, doi: [10.1111/j.1471-0528.2005.00789.x](#), indexed in Pubmed: [16398777](#).
- Stern K, Goodman HS, Berger M. Experimental isoimmunisation to hemoantigens in man. *Journal of Immunology*. 1961; 87: 189.
- Pollack W, Gorman JG, Freda VJ, et al. Results of clinical trials of RhoGAM in women. *Transfusion*. 1968; 8(3): 151–153, doi: [10.1111/j.1537-2995.1968.tb04895.x](#), indexed in Pubmed: [4173363](#).
- Zipursky A, Israels LG. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Canadian Medical Association Journal*. 1967; 97: 1245–57.
- Fabijańska-Mitek J. Przeciek płodowo-matczyzny: skutki kliniczne i metody oceny *Acta Haematologica Polonica*, 2011, 41 ; 3: 445–451.
- Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, et al. The antepartum use of anti-D immunoglobulin in rhesus negative women. Parallel evaluation of fetal blood cells passing through the placenta. The results of a multi-centre study carried out in the region of Paris. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 1987; 16: 101–11.
- Bowman JM, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J*. 1978; 18 ; 118(6): 627–30.
- Jones ML, Wray J, Wight J, et al. A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for rhesus-negative women who are pregnant. *BJOG*. 2004; 111(9): 892–902, doi: [10.1111/j.1471-0528.2004.00243.x](#), indexed in Pubmed: [15327601](#).
- Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood Transfus*. 2010; 8(1): 8–16, doi: [10.2450/2009.0108-09](#), indexed in Pubmed: [20104273](#).
- Chilcott J, Jones ML, Wight J, et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. *Health Technology Assessment*. 2003; 7(4), doi: [10.3310/hta7040](#).
- Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998; 105(s18): 11–18, doi: [10.1111/j.1471-0528.1998.tb10286.x](#).
- Thornton JG, Page C, Foote G, et al. Efficacy and long term effects of antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. *BMJ*. 1989; 298(6689): 1671–1673, doi: [10.1136/bmj.298.6689.1671](#), indexed in Pubmed: [2547468](#).
- Meisel H, Reip A, Faltus B, et al. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet*. 1995; 345(8959): 1209–1211, doi: [10.1016/s0140-6736\(95\)91992-9](#), indexed in Pubmed: [7537841](#).
- Bio Products Laboratory. The clinical and cost effectiveness of routine antenatal prophylaxis for rhesus negative women in pregnancy. A submission to the National Institute for Clinical Excellence. ; 2001.
- Kumpel BM, Elson CJ. Mechanism of anti-D-mediated immune suppression—a paradox awaiting resolution? *Trends Immunol*. 2001; 22(1): 26–31, doi: [10.1016/s1471-4906\(00\)01801-9](#), indexed in Pubmed: [11286688](#).

22. Coopamah MD, Freedman J, Semple JW. Anti-D initially stimulates an Fc-dependent leukocyte oxidative burst and subsequently suppresses erythrophagocytosis via interleukin-1 receptor antagonist. *Blood*. 2003; 102(8): 2862–2867, doi: [10.1182/blood-2003-04-1029](https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1029), indexed in Pubmed: [12829590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12829590/).
23. Boruchov AM, Heller G, Veri MC, et al. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J Clin Invest*. 2005; 115(10): 2914–2923, doi: [10.1172/JCI24772](https://doi.org/10.1172/JCI24772), indexed in Pubmed: [16167082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16167082/).
24. Kumpel BM. On the mechanism of tolerance to the Rh D antigen mediated by passive anti-D (Rh D prophylaxis). *Immunol Lett*. 2002; 82(1-2): 67–73, doi: [10.1016/s0165-2478\(02\)00020-2](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00020-2), indexed in Pubmed: [12008036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12008036/).
25. Zalecenia stosowania immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno- płodowego w zakresie antygeny D z układu Rh obowiązujące od dnia 18.12.2015 r. Narodowe Centrum Krwi.
26. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 września 20 r. w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem. *Dz U* 10.; 187: 1259.
27. Drozdowska-Szymczak A, Czaplńska N, Borek-Dziecioł B, et al. [Severe hemolytic disease of the newborn as a result of late and undiagnosed alloimmunization—case report]. *Ginekol Pol*. 2014; 85(3): 226–229, doi: [10.17772/gp/1718](https://doi.org/10.17772/gp/1718), indexed in Pubmed: [24783436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783436/).
28. Lo YM, Tein MS, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*. 1998; 62(4): 768–775, doi: [10.1086/301800](https://doi.org/10.1086/301800), indexed in Pubmed: [9529358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9529358/).
29. Bijok J, Gorzelnik K, Massalska D, et al. [Non-invasive prenatal diagnosis of the most common aneuploidies with cell-free fetal DNA in maternal serum—preliminary results]. *Ginekol Pol*. 2014; 85(3): 208–213, doi: [10.17772/gp/1715](https://doi.org/10.17772/gp/1715), indexed in Pubmed: [24783433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783433/).
30. Chitty LS, Finning K, Wade A, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g5243, doi: [10.1136/bmj.g5243](https://doi.org/10.1136/bmj.g5243), indexed in Pubmed: [25190055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190055/).
31. Benachi A, Delahaye S, Leticee N, et al. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 162(1): 28–32, doi: [10.1016/j.ejogrb.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.02.001), indexed in Pubmed: [22386678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386678/).
32. Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, et al. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(1): 84–88, doi: [10.1002/uog.14723](https://doi.org/10.1002/uog.14723), indexed in Pubmed: [25380024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380024/).
33. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion*. 2012; 52(4): 752–758, doi: [10.1111/j.1537-2995.2011.03362.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03362.x), indexed in Pubmed: [21995641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21995641/).
34. Soothill PW, Finning K, Latham T, et al. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG*. 2015; 122(12): 1682–1686, doi: [10.1111/1471-0528.13055](https://doi.org/10.1111/1471-0528.13055), indexed in Pubmed: [25142171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25142171/).
35. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(2 Pt 1): 227–234, doi: [10.1097/AOG.0b013e31825d33d9](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825d33d9), indexed in Pubmed: [22776962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776962/).