

IMUNOLOŠKI STATUS NOVOROĐENČADI MALE RODNE MASE

BELKISA ČOLIĆ-HADŽIĆ*

Smanjenje potpore za rast odvija se na jednoj ili više razina: majčinskoj, uterinoj, fetalnoj ili na razini pupčane vrpce. Niska rodna masa odnosi se na novorođenčad čija je masa <2,500 grama bez obzira na gestacijsku dob. Intrauterini zastoj rasta ukazuje da plod ima malu masu u odnosu na gestacijsku dob (<10, centila ili ispod -2 SD usvojenih standarda), a nedonošče je svako novorođenče rođeno prije navršenih 37 tjedana gestacije. Novorođenče je imunodeficientno zbog nezrelosti mehanizama obrane, ali je imunokompetentno jer može da odgovara na antigene, koje prima po rođenju i intrauterino, u koliko postoji stimulacija. Infekcija ostaje problem kod novorođenčadi, jer brza dijagnoza je teška a terapija nije uvijek efikasna. Rana i pouzdana dijagnoza i terapija zastoja u rastu smanjit će perinatalni morbiditet i mortalitet, omogućavajući porod u najprikladnije vrijeme a intenzivnim nadzorom ploda postići što povoljniji ishod liječenja. Pravilan pristup liječenja intrauterinog zastoja jedan je od važnih problema moderne perinatologije. Različiti pristup u profilaksi ili terapiji bakterijskih infekcija nedonoščadi, intravenskim preparatima imunoglobulina, ovisi od vremenskog perioda u kome su ispitivanja rađena, gestacijske dobi, rodne mase, težine kliničke slike (sepsa/meningitis), komplikacija od strane ostalih sistema (respiratorni, gastrointestinalni), sredine i uslova življenja, kao i dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti.

Deskriptori: MALA RODNA MASA, INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA, NEDONOŠČE, IMUNOLOŠKI STATUS

UVOD

Neposredna i dugoročna prognoza svakoga novorođenčeta ovisi o tri temeljna obilježja, a to su funkcionalna zrelost, gestacijska dob i tjelesna masa. Fetalna funkcionalna zrelost omogućava novorođenčetu za prilagodbu životu izvan uterusa, te o sposobnosti njegovih vitalnih organa za preuzimanje te funkcije (1). Gestacijska dob označava trajanje intrauterinog života za vrijeme kojega plod raste i funkcionalno sazrijeva, vremenski je pojam i izražava se brojem navršenih dana ili tjedana od prvog dana posljednje menstruacije. Termin niska rodna masa prilikom rođenja odnosi se na novorođenčad čija je masa <2,500 grama, bez obzira na gestacijsku dob. Smanjenje potpore za rast može se odvijati na je-

dnjoj ili više od četiri razine: majčinskoj, uterinoj, fetalnoj ili na razini pupčane vrpce. Učestalost novorođenčadi male rodne mase je 3 do 10% svih trudnoća, a među mrtvorodenim je 20% (2).

Kontakt fetusa sa antigenom ograničen je zaštitnom ulogom placentalne barijere. Fiziološka nezrelost imunoloških mehanizama i ovako kvalitativno i kvantitativno ograničen kontakt fetusa sa okolinom, rezultira smanjenom imunološkom reaktivnosti novorođenčadi. Morbiditet i mortalitet novorođenčeta nije determiniran samo nedoraslim organizmom i/ili nezrelim funkcijama, već je u velikoj mjeri posljedica umanjenih imunoloških funkcija novorođenčeta, a što se osobito odnosi na nedonoščad i novorođenčad male rodne mase (3). Usprkos terapijskim poboljšanjima, infekcija ostaje problem kod novorođenčadi, jer brza dijagnoza je teška, a terapija nije uvijek efikasna. Osobito rizična grupa su novorođenčad sa rodnom masom <1,500 grama i gestacijskom dobi <34 tjedna. Opseg infekcije ove novorođenčadi je oko 24% do 32%, sa smrtnošću od 11% do 33% (4).

Cilj nam je usporediti poremećaje u imunološkom statusu novorođenčadi sa intrauterinim zastojem rasta i nedonoščadi, sa novorođenčadi uredne rodne mase i gestacijske dobi i njihov utjecaj na morbiditet i mortalitet novorođenčadi.

IMUNOLOGIJA PLACENTE I PLODOVE VOĐE

Humana posteljica normalno ima dvije osnovne imunološke funkcije: omogućava fetusu imunološku zaštitu koja se pasivno prenosi od majke selekcijom njezinih imunoglobulina da razdvaja dva imunološka sistema, i to majčin koji je imunokompetentan i fetalni koji tijekom trudnoće postaje imunokompetentan. Mada su fetus i majka zapravo razdvojeni, stanice i topive tvari mogu tijekom gestacije proći placentu. Od osobitog značaja za imunitet fetusa i novorođenčeta je prolaz imunoglobulina, jer imunološka zaštita fetusa potječe jedino od majčinih antitijela, koja prođu kroz placentu. Majčine imunoglobulin G (IgG) molekule prenose se pasivnim i aktivnim putem preko placente, a prijenos ostva-

*Univerzitetski klinički centar
Klinika za dječje bolesti

Adresa za dopisivanje:
Mr. sci. Čolić-Hadžić Belkisa, dr.
Univerzitetski klinički centar
Klinika za dječje bolesti
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
E-mail: hadzic-b@yahoo-com

ruje posebna molekula posteljice (FcRn) koja slični molekuli glavnog kompleksa gena tkivne podudarnosti-"Major Histocompatibility Complex" (MHC) I. Za prijenos je potrebno da se dvije molekule FcRn vežu za Fc fragment majčinoga imunoglobulina (5). Na ovaj način, fetus dobiva široki spektar gotovih majčinih antitijela, koja prezentiraju većinu njenoga iskustva sa infektivnim agensima. Placentni IgG transport počinje već u drugom trimestru trudnoće, a značajnije količine se transportiraju u fetusu u trećem trimestru, pa serumski nivoi IgG rastu proporcionalno sa gestacijskom starošću i kod donesene novorođenčadi nivo IgG je isti ili češće i viši (oko 110%) od majčinoga. Na vrijeme rođeno novorođenče ima dobru pasivnu zaštitu od bolesti, pod uvjetom da je majka imuna na navedene mikroorganizme, bilo prirodnom infekcijom ili imunizacijom, sa urednom funkcijom placente i da je trudnoća trajala duže od 32 tjedna.

Podaci o imunološkim faktorima u plodnoj vodi još uvijek su prilično oskudni. Imunološkim testovima je dokazano da se imunoglobulin M (IgM) i imunoglobulin A (IgA) obično ne nalaze u plodnoj vodi. Postoje mišljenja da plodova voda može sadržavati anti HL-A antitijela, na očeve antigene, što omogućuje stvaranje antigen-antitijelo kompleksa pri dospijevanju plodove vode u cirkulaciju majke, dovodeći do aktivacije komplementarnoga sustava i do diseminizirane intravaskularne koagulacije, koja može dovesti i do smrti porodilje (6).

INTRAUETERINI RAZVOJ IMUNOLOŠKOG ODGOVORA FETUSA U UREDNOJ TRUDNOĆI

Novorođenče je imunodeficientno zbog nezrelosti mehanizama obrane, međutim ono je imunokompetentno jer može odgovarati na antigene koje prima po rođenju, odnosno intrauterino, ukoliko postoji stimulacija (infekcija). Imunološki sustav klasično se dijeli na nespecifičnu ili urođenu, i specifičnu ili stečenu imunost. Nespecifičnu humoralnu imunost čini sustav komplementa i reaktanti akutne faze. Nespecifičnu staničnu imunost čine polimorfonuklearni leukociti, makrofagi i "urođeni ubojica" NK-"natural killer" stanice. Oba dijela

nespecifične imunosti važna su za obranu od bakterija, gljivica, virusa i parazita. Specifičnu humoralnu imunost čine antitijela, koja sintetiziraju B-limfociti, a specifična celularna imunost počiva na T-limfocitima. Već u ranom fetalnom razvoju fetus može razviti određene oblike imunološke reaktivnosti, a koji odnosi na oba oblika imunološke reakcije (7, 8).

Komplement se počinje proizvoditi u jetri i stanicama retikuloendotelne sistema (RES-a), od 8. tjedna trudnoće i na porodu dostiže nivo oko 50 do 60% odrasloga čovjeka. Reaktantni akutne faze sintetiziraju se u jetri i stanicama RES-a pod utjecajem TNF (trinitrofenil), IL-1 (interleukin-1), IL-6 (interleukin-6) iz makrofaga u slučaju akutnog infekta. Reaktanti akutne faze mogu znatno porasti u slučaju infekcije novorođenčeta i neposredne zaštite od infektivnog agensa, i dokaz su akutnog upalnog zbivanja (9, 10).

Granulociti pokazuju slabiju hemotaksiju, prianjanje i unutarstanično ubijanje. Makrofagi, koji se javljaju od 10. tjedna trudnoće, na porođaju imaju sve predočene funkcije, ali zaostaju u sposobnosti proizvodnje IL-6 TNF-a, čime je ograničena sposobnost novorođenčeta da stvori akutni upalni odgovor (11, 12). Fagocit može prepoznati mikroorganizme i druge strane partikule samo ako su obložene molekulama za koje fagociti imaju receptore. Oponizacija je kod novorođenčadi nekada snižena, a samim tim i posljedična fagocitiza (13). Od 4. mjeseca intrauterinog razvitka hematopoeza se postupno premješta iz jetre i slezene u koštanu srž. Od toga razdoblja moguće je dokazati prve elemente specifične stanične i humoralne imunosti kod fetusa i pratiti daljnji razvoj. Specifični imunološki odgovor javlja se kao rezultat kontakta sa supstancama koje se prepoznaju kao strane, interakcije limfocita-B, limfocita-T, uz suradnju sa nespecifičnim imunološkim mehanizmima. Specifični imunitet je posredovan sa antitijelima i limfocitima-T. Karakterizira ga memorija, koja se očituje nakon prvoga kontakta sa antigenima i predstavlja trajne promjene u stanicama koje su taj antigen prepoznale.

U osnovi najranijeg perioda trudnoće leži prepoznavanje i međudjelovanje genetski različitih stanica, što je u imunološkome smislu važna činjenica. Antigeni embriona relativno sporo sazrijevaju i tek sa daljnjim tijekom trudnoće dostižu potpunu imunološku kompetentnost. Transplacentalni antigeni su u ljudskome fetusu dokazani u 6. tjednu intrauterinog razvitka, te se temeljem toga zaključuje da ćelijski supstrat iz rane trudnoće može utjecati na imunološku toleranciju ili senzibilizaciju.

Kroz koncentracije imunoglobulina klasa IgG, IgM i IgA prati se stanje u humoralnom imunološkom odgovoru tijekom trudnoće i poroda. Sinkronizirani pad u vrijednostima svih imunoglobulina ukazuje na krupne promjene koje se označavaju kao deficit humoralnog imunogenog odgovora, što znači da se tijekom trudnoće mogu očekivati komplikacije i u kliničkome smislu. Povišene vrijednosti svih imunoglobulinskih klasa, odnosno povećana stimulacija stvaranja ovih supstanci, nastaju zbog infekcije, imunizacije ili alergije. Za klinički rad potrebno je pratiti koncentracije svake pojedinačne klase imunoglobulina. Vrijednosti IgG u normalnoj trudnoći su 9,00 do 15,00 g/l. Povišene koncentracije IgG zapažaju se u trudnoći sa mrtvim plodom in utero, jer se prekida daljnja transplacentalna pasaza. Pad koncentracije je različitog intenziteta kod višestruke trudnoće, Rh senzibilizacije, produžene trudnoće, Diabetes mellitus-a i EPH gestoza koje su praćene intenzivnom proteinurijom (14-17).

IgM tijekom normalne trudnoće pokazuje tendenciju porasta razine u okviru fizioloških koncentracija u serumu trudnice (1,10 do 2,40 g/l, osobito pri kraju gestacionog perioda). Povišene koncentracije IgM u ranom puerperijumu pomažu proces fagocitoze opsoninskim djelovanjem i na taj način štite organizam od puerperalnih infekcija. Transplacentalni transfer molekula IgM nije moguć zbog veličine molekule i specifične konfiguracije. Od 14. tjedna gestacije fetus sintetizira vlastite IgM. Normalne vrijednosti u cirkulaciji su niske, od 0,05 do 0,10 g/l i zbog toga njihov porast iznad 0,20 g/l

zasigurno govori u prilog intrauterine infekcije. IgM u ugroženoj trudnoći pokazuje povišene vrijednosti kod fetus mortem in utero, Diabetes mellitus-a, kao i kod TORCH infekcija (Toxoplasmosis, Rubella, CMV, Herpes), gdje ovaj titar ima važan dijagnostički i prognostički značaj (18).

Intrauterine infekcije su relativno čest i značajan problem za porodničara i neonatologa, jer imaju važnu ulogu u perinatalnom morbiditetu i mortalitetu. U otkrivanju antenatalnih infekcija u okviru imunološke dijagnostike određivanje IgM u pupčaniku zauzima značajno mjesto. Snižene vrijednosti zapažaju se kod arterijske hipertenzije, anemija, EPH gestoza. IgA za vrijeme normalne trudnoće ima srednje vrijednosti od 1,10 do 2,50 g/l sa neznatnom tendencijom ka povišenju u posljednjem trimestru. Povećanje produkcije IgA krajem trudnoće je vjerojatno posljedica pripreme organizma majke za zaštitu nastupajuće laktacije. Sposobnost transfera IgA kroz placentu nije dokazana, zbog svoje specifične strukture.

U patološkoj trudnoći povišene vrijednosti IgA prezentiraju se kod intrauterine smrti ploda, Diabetes mellitus-a te kod nekih slučajeva prijetućega spontanog pobačaja. Povišenje koncentracije IgA u pupčaniku novorođenčeta, uočava se kod TORCH infekcija. Pad koncentracije IgA karakterizira produženu trudnoću, graviditarne anemije i EPH gestoze. U okviru proučavanja imune reaktivnosti osobito je interesantan komplementarni sistem, koji ima važnu ulogu u citolizi stanica različitog porijekla, u fagocitozi, kao i u imunoj adherenciji trombocita, leukocita i eritrocita. Celularni imuni odgovor se opservira kroz aktivnost i reaktivnost limfocita iz periferne cirkulacije trudnice na specifični i nespecifični mitogeni odgovor. Identifikacija T-limfocita i B-limfocita tokom trudnoće i porođaja pokazuje da je broj T-limfocita znatno smanjen u odnosu na B-limfocite, dok se u puerperiju njihove koncentracije vraćaju na normalne nivoe.

IMUNOLOGIJA LAKTACIJE

Sekretorni imunoglobulin A (sIgA) se prezentira prvi put nakon rođenja

djeteta kao imunološki vrlo uticajan čimbenik. Kolostrum i majčino mlijeko su bogat izvor majčinih sIgA, koje u dojci proizvode plazma-stanice podrijetlom iz limfocita-B, senzibiliziranih na bakterije i druge antigene u majčinom gastrointestinalnom i respiratornom traktu. Sustav migracije limfnih ćelija iz GALT-a u tkiva dojke nazvan je entero-mamarni imunološki sustav (19). Specifična sIgA antitijela pojavljuju se u stolici u drugom tjednu života, dok se serumski IgA antitijela javljaju tek šest tjedana kasnije. To ukazuje na funkcionalno razilaženje sekretornih i humoralnih IgA. Što se tiče odnosa serumskih i sekretornih IgA klasa u toku laktacije, zapaženo je paralelno povećanje i serumskih IgA. Ukoliko se laktacija prekine, dolazi do pada i serumskih IgA, što govori da sustav proteina ove klase igra ulogu u imunološkoj obrani laktacije.

Najvažniji faktori obrane u kolostrumu i humanom mlijeku su imunoglobulini, laktoferin, lizozom, komponente komplementa, te stanične komponente, makrofagi, polimorfonukleari, limfociti-T, limfociti-B (20). Vrijednosti sIgA u mlijeku majki nedonešene novorođenčadi još su veće, kao i razine laktoferina i lizozoma. Kolostralni IgA prvih 5 dana nakon porođaja sadrži velike količine IgA, koja imaju svojstva antitijela, a osobito su efikasna protiv ešerihije koli, a može dovesti i do neutraliziranja živoga polio-virusa, kao i drugih virusnih izazivača (21). Niska koncentracija sIgA omogućuje prodiranje stranih molekula, dovodeći do povećanoga rizika od alergije kod genetski predisponirane djece. Celularne komponente su u kolostrumu i mlijeku zastupljene limfocitima-T i B koji se nalaze u istoj koncentraciji kao i u cirkulaciji majke i pokazuju isti procenatualni odnos.

IMUNOLOŠKI STATUS NOVOROĐENČADI SA INTRAUTERINIM ZASTOJEM RASTA

Postoji nekoliko imena za djecu za zastojem u intrauterinom rastu. Još 1902. godine Ballantyne je prvi opisao preneseno dijete sa težinom manjom od očekivane za gestacijsku dob u kojoj je porođeno. Prema preporuci SZO od 1961. godine djeca s rodnom masom od 2,500 grama i manje nazivaju se djecom niske

rodne mase, bez obzira na gestacijsku dob u kojoj su rođena (22, 23). U novijoj angloameričkoj literaturi najčešće nalazimo nazive IUGR-intrauterine growth retardation - intrauterini zastoj rasta, SGA-small for gestational age - malen za gestacijsku dob i SFD-small for date - malen za dob. U našoj literaturi se koriste termin nedostašće. Termin malen za gestacijsku dob ukazuje da plod ima malu težinu i/ili dužinu u odnosu na gestacijsku dob (<10, centila ili ispod -2 SD usvojenih standarda) (24).

To je visokorizična skupina novorođenčadi čija je perinatalna smrtnost 3-10 puta veća u odnosu na novorođenčad odgovarajuće tjelesne težine. Brojni uzroci zastoja u rastu mogu se podijeliti na uzroke koji potječu od majke, placente i fetusa, mada podjela ne isključuje i njihovo uzajamno djelovanje, a mogu biti unutarnji i vanjski. Unutarnji mogu biti vezani za fetus i placentu, dok vanjski mogu djelovati izravno na fetus, zajedno na fetus i placentu ili primarno na placentu, a sekundarno na plod. Od unutarnjih fetalnih činitelja navode se genetske i kromosomske abnormalnosti (25, 26). U placentarne unutrašnje činitelje ubrajaju se anomalije posteljice, tumori krvnih žila na placenti, te utjecaj trećega krvotoka na pothranjenost jednog ploda kod jednojajčanih dvojaka.

Nagli razvoj antenatalne dijagnostike i izravna fetalna terapija znatno povećavaju mogućnosti, iako za sada ne postoji jedinstveni koncept liječenja zastoja u rastu. Čak u 40% slučajeva uzrok IUGR ostaje nepoznat, a od poznatih fetoplacentalnih vanjskih faktora, intrauterine infekcije (TORCH) uzrokom su oko 10% slučajeva IUGR. Kliničke manifestacije i prognoza ovise o razdoblju u kojem je neki od uzročnika započeo djelovati, kao i o dužini trajanja poremećaja. Faktori čije djelovanje započinje u prvom tromjesečju trudnoće imaju izrazito lošu prognozu (27). Sa imunološkoga aspekta, kod djece sa IUGR postoji poremećaj imunološkog statusa, što sadašnja saznanja sve više potvrđuju. Zapaža se smanjeni broj cirkulirajućih limfocita-T, kao i njihova smanjena reaktivnost na mitogenu stimulaciju, što se može konstatirati i devet mjeseci nakon rođenja djeteta.

Postoji deficit C3 komponente komplementa, što je praćeno smanjenom fagocitozom i opsonizacijom. Specifičnost stvaranja antitijela izgleda nije narušena, ali je smanjena razina IgG u krvi pupčanika, u korelaciji sa smanjenim transplacentarnim transferom. Dijete ima smanjenu sposobnost "imunološkog nadzora", tako da u kasnijem razdoblju života često obolijevaju od malignih procesa i autoimunih oboljenja. Točna patogenezna ovog sindroma nije u potpunosti definirana, ali deficitarni celularni imunitet proizlazi iz djelovanja intrauterinih patoloških agensa u kritičnome periodu sazrijevanja staničnoga sustava limfocita-T, u prvoj polovici gestacije.

Loš socio-ekonomski status (SES) trudnice neposredno prije i tijekom trudnoće može utjecati na višu incidencu nekih intrauterinih oboljenja (28). Loš SES ima znatnog utjecaja na pojavu pojedinih intrauterinih infekcija (toksoplazmoza), a loša higijena, nizak standard i navike u ishrani imaju znatnog utjecaja na povećanu incidencu ovog oboljenja kod trudnica, i uzrokom su rođenja djece sa IUGR ili nedonoščadi. Ostale retrospektivne i prospektivne studije nastoje identificirati uzroke IUGR kao i različite pristupe u liječenju zastoja u rastu, u fetalnom periodu ili nakon rođenja (29, 30). Intrauterini zastoj u rastu uzrokuje značajno višu perinatalnu smrtnost, češće intrapartalne hipoksije, plućna krvarenja i kongenitalne anomalije. U dugoročnoj prognozi fetusi sa zastojem u rastu, u usporedbi sa zrelim plodovima koji su normalno rasli, imaju i dalje usporen porast težine i visine i povećanu incidencu drugih oboljenja. Rana i pouzdana dijagnoza i terapija zastoja u rastu zbog toga smanjit će perinatalni morbiditet i mortalitet omogućujući porod u najprikladnije vrijeme i pružajući plodu najveće izgleda za preživljavanje i najniži rizik od mogućih posljedica.

IMUNOLOŠKI STATUS NEDONOŠČETA

Prema definiciji nedonošče je svako novorođenče rođeno prije navršenih 37 tjedana gestacije, bez obzira na težinu pri porodu. Mogući uzroci koji dovode do prijevremenog rođenja mogu biti uvjetovani:

- faktorima od strane majke (kronične bolesti majke, intrauterine infekcije, pušenje, alkohol, droga, pothranjenost majke, višestruke trudnoće, dugotrajna steroidna terapija);
- placentarnim faktorima (patološke promjene unutar placentе, fiziološka ograničenja);
- fetalnim faktorima (transplacentarna infekcija, kromosomske abnormalnosti, kongenitalne malformacije);
- dodatnim faktorima (rasa, nizak i patuljast rast majke, prethodno rađanje nedonoščadi, učestale trudnoće, loš socio-ekonomski status trudnice) (31).

Novorođenčad smanjene gestacijske dobi smatraju se imunološki deficitarnima, jer prijevremeno rođenje lišava novorođenče sva tri tipa obrane, što u prokuženoj sredini dodatno kompromitira njegove životne šanse. Kod prijevremene djece, a poznajući veoma važnu ulogu komplementa u obrani, vjerojatno je da deficitarnosti u koncentraciji i funkciji komplementa doprinose povećanoj osjetljivosti prijevremeno rođene djece na teške infekcije. Fagocitoza i kemotaksija polimorfonuklearnih leukocita kod nedonoščeta su manje aktivne. Sposobnost fagocitoze ovisna je o gestacijskoj dobi i rodnoj masi. Opsonizacija je kod novorođenčadi nekada snižena, a samim tim i posljedična fagocitoza.

Nedonoščad imaju niže vrijednosti PMN u odnosu na terminsku novorođenčad. Ispitivanje adhezije novorođenčadi PMN pokazuje da je ona smanjena a također je povećan i rigiditet. Imaju veću incidencu eozinofilije, čiji je stupanj i trajanje obrnuto proporcionalan gestacijskoj dobi. Bakterioidna aktivnost je snižena i kod terminske i pretermiske novorođenčadi. Nedonošče je imunološki neiskusno jer su majčine stanice i majčina antitijela jedini antigeni sa kojima se susreće u zdravoj trudnoći. Majčina IgG antitijela koja prolaze kroz placentu su posljedica njenog imunološkog iskustva i nisu uvijek velika pomoć nedonoščetu pri postnatalnim infekcijama. Skraćena gestacija smanjuje period transporta majčinih IgG, tako da su serumske koncentracije ovoga parametra proporcio-

nalne dužini gestacije. Prijevremeno rođenje lišava novorođenče velike količine majčinih imunoglobulina i u ovisnosti od trajanju trudnoće, dovodi do specifičnoga stanja imunodeficiencije nedonoščadi (32). Limfociti T funkcijski su potpuni pri porodu, a glavna karakteristika je nedostatak imunološkog iskustva, koji se ogleda u vrlo niskom udjelu memorijskih limfocita T (CD4<5%). Citotoksični limfociti (CD8) pokazuju značajnu antivirusnu aktivnost. Primarna reakcija u novorođenčeta se odvija nešto duže, tj. oko 3 do 4 tjedna, za razliku od odraslih u kojih treba 2 do 3 tjedna. Nije primijećena razlika u odgovoru limfocita T kod donesene novorođenčadi i prematurusa (33).

U terapijskom pristupu smanjenog imuniteta nedonoščadi, najaktualnije su studije i dvojbe oko davanja intravenskih preparata imunoglobulina (IVIG), preventivno ili terapijski kod razvijene kliničke slike bakterijskih infekcija. To se osobito odnosi na nedonoščad vrlo niske porođajne težine (wery low birth weight-VLBW) od 1500 grama i niže. U velikim studijama, retrospektivnim i prospektivnim, koje su obuhvaćale veliki broj novorođenčadi, autori uspoređuju svoje rezultate sa rezultatima drugih autora (34-36). Iako uspješna u nekim pokušajima zamjenska terapija kod nedonoščadi nije se dokazala produktivnom kod genetski ustanovljene hipogamaglobulinemije.

Ova razlika dijelom može biti uzrokovana činjenicom da je fetalna/neonatalna IgG sinteza regulirana i sa razdvojenim i genetičkim mehanizmima (37). Kinetika IgG placentarnoga transporta sugerira i pasivne i aktivne transportne mehanizme. Zbog početka IgG transporta u 20-om tjednu trudnoće, prijevremena novorođenčad su rođena sa nižim IgG koncentracijama u odnosu na donesenu novorođenčad i sa kompletnim specifičnim IgG antitijelima koje je posjedovala majka. Iako odrasli sa sindromom imunodeficiencije imaju povećanu frekvencu infekcija, kada IgG koncentracije padnu ispod 3,00 g/l, serumske koncentracije IgG kod dosta nedonoščadi padaju ispod 1,00 g/l, očevidno bez posljedica. Ova promatranja sugeriraju da nedonoščad imaju dodatne imunološke zaštitne mehanizme, ili da regulacija IgG funkcije

nije točno procijenjena kod prijevremeno rođene novorođenčadi. Mehanizam funkcije IgG u obrani može neutralizirati toksine u plazmi direktnim vezivanjem, potom aktivirati komplementnu kaskadu, s ranim aktivnim komplementarnim komponentama (38). Fc fragment IgG može utjecati sa staničnim površinskim receptorima na mononuklearne fagocite i polimorfonuklearne leukocite i na taj način ubrzati klirens imunih kompleksa i fagocitoze partikula ili mikroorganizama. Ohlsson A, et Lacy JB u revijalnom prikazu navode svoje rezultate, uspoređujući sa rezultatima drugih autora, u pristupu liječenja nedonoščadi IVIG (38). Ova meta-analiza ostavlja dileme u indikacijama i kontraindikacijama pri davanju navedenih pripravaka kao i doza i načinu aplikacije.

ZAKLJUČAK

Zadaća kliničara je što ranije otkrivanje zastoja i prepoznavanje tipa zastoja kako bi se određenim terapijskim mjerama i intenzivnim nadzorom ploda postigao što povoljniji ishod liječenja. Različit pristup u profilaksi ili terapiji bakterijskih infekcija nedonoščadi pripravicima intravenskih imunoglobulina, ostaje dalje dvojba i zahtijeva timski rad neonatologa i imunologa.

LITERATURA

- Kurjak A. Fetalni rast. U: Brumec V, Kurjak A. ur. Perinatalna medicina, Zagreb: Medicinska naklada, 1977; 29-56.
- Baceteig LS. Current Growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. Eur J Clin Nutr 1998; 52 (Supl 1): 434-9.
- Kliegman RM. Overview of mortality and morbidity. In: Behram RE, Kliegman RM, Arvin AM eds. Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996; 431-43.
- Cole FS. Bacterial infections of the Newborn. In: Taesch HW, Ballard RA, Avery ME. eds. Disease of the Newborn, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996; 350-9.
- Marušić M. Geni i antigeni tkivne podudarnosti. U: Allegreti N, Čulo F, Marušić M, Taradi M. ur. Imunologija. Zagreb: Školska knjiga. 1989; 147-9.
- Attwood HD. A histological studies of experimental amniotic fluid and meconium embolism in dogs. J Path Bact. 1964; 88: 285-9.
- Richter D. Razvitak imunosti. Paediatr Croat. 1997; 41: 13-17.
- Mažuran R, Silobričić V. Imunologija. U: Zergollern LJ, Reiner-Banovac Ž, Barišić I, Richter D, Votava-Raić A. ur. Pedijatrija I. Zagreb: Medicinska biblioteka. 1994; 505-15.
- Wegman n TG, Ling H, Massman TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: in successful pregnancy a TH2 phenomenon? Immunology today. 1993; 14 (7): 353-6.
- Sean H. Pregnancy and the Immune System. Immunology today. 1995; 57: 353-6.
- Burke J, Johansen K. The formation of HL-antibodies in pregnancy, The antigenicity of aborted and term fetuses. J Obst Cynece Brit Cwltw, 1974; 81: 222-9.
- Richter D. Imuni sustav u novorođenačkoj dobi. U: Zergollern LJ, Reiner-Banovac Ž, Barišić I, Richter D, Votava-Raić A. ur. Pedijatrija I. Zagreb: Medicinska biblioteka. 1994; 375-6.
- Davis AT, Quie P. Phagocytes and phagocytosis. In: Stiehm and Gulginiti. Immunologic disorders in infants and children, Philadelphia: W.B.Saunders Company.1973; 85-98.
- Brian EM, Slavin E, Nicolson E. Serum immunoglobulins in multiple pregnancy. Arch Dis Child 1976; 151: 354-9.
- Jevremović M. Osnove kliničke imunologije humane reprodukcije. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada. 1979; 60-89.
- Rukavina D. Imunologija trudnoće i perinatalne dobi. U: Kurjak A ur. Ginekologija i perinatologija II Zagreb: Znanstvena biblioteka. 1997; 91-9.
- Studd JW, Shaw RW, Bailey DE. Maternal and fetal serum protein concentration in normal pregnancy complicated by proteinuria preclamsia. Amer J Obst Gynec. 1972; 114: 582-9.
- Hohlfeld P, Daffos F. Fetal toxoplasmosis: Outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. J Pediatrics. 1989; 115 (5): 765-9.
- D Harlingue AE, Byrne W J. Nutrition in Newborn. In: Taesch HW, Ballard RA, Avery ME eds. Disease of the Newborn. Philadelphia W.B. Saunders Company. 1996; 350-86.
- Isaacs CE, Kashyap S, Heird W. Antiviral and antibacterial lipids in human milk and infant formula feeds. Arch Dis Child. 1990; 8: 861-4.
- Aldridge BM, McGurk, Lunn DP. Effect of colostrum ingestion on immunoglobulin - positive cells in calves. Vet Immuno Immunopathol. 1998; 62 (1): 51-64.
- Anonimus. Medunarodna klasifikacija bolesti, povreda i uzroka smrti, zasnovana na preporukama konferencije za Osmu reviziju, održane 1965. godine, i usvojena na Devetnaestoj svjetskoj zdravstvenoj skupštini, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu. Knjiga I, Beograd: Savremena administracija. 1967.
- Anonimus. Population and vital statistic report, Vol XLII, No3 UN Statistical office. 1990.
- Bekketeig LS. Current growth standard, definitions, diagnosis and classifications of fetal growth retardation. Eur J Clin Nutr 1998; 52 (supl 1): 434-9.
- Yogman M, Kraemer H, Kindlon D. Identification of intrauterine growth retardation among preterm infants. J Pediatrics 1989; 115 (5): 800-9.
- Pena IC, Teberg AJ. The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: Comparison by birth weight and gestational age. Pediatr 1988; 113: 1066-73.
- Tenovuo A, Kero P, Piekala P. Fetal and neonatal mortality of small-for gestational age infants. J Pediatr 1988; 147: 613-5.
- Bielicki T. Physical Growth as a Measure of the Economic Well-being of New York, The Twentieth century. In: Falkner F, Tanner JM eds. Human Growth, and London: Plenum Press. 1986; 282-93.
- Landers DV, Smith JP, Walker CK, Milam T, Sanchez-Pescador L, Kohl S (1994) Human fetal antibody-dependent cellular cytotoxicity to herpes virus infected cells. Pediatr Res, 35: 289-92.
- Chandra RK. Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. Am J Dis Child 1975; 129: 450-4.
- Noya F, Rench A, Bacer MD. Disposition of an immunoglobulin intravenous preparation in very low birth weight neonate. J Pediatr. 1986; 112 (2): 278-83.
- Weisman L, et al. Intravenous immune globulin therapy for early-onset sepsis in premature neonates. J Pediatrics 1992; 121 (3): 434-42.
- Chirico et al. Gammaglobulin for prophylaxis of infection. J Pediatrics 1987; 110 (3): 437-45.
- Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the and treatment of neonatal sepsis. Semin Perinatol 1998; 22 (1): 50-63.
- Magny MD. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. Pediatrics 1991; 88 (3): 437-42.
- Sorensen RU, Polmar SH. Immunoglobulin replacement therapy. Ann Clin Res 1987; 19 (4): 293-304.
- Cole FS. Immunology. In: Taesch HW, Ballard RA, Avery ME eds. Disease of the New-

- born. Philadelphia W.B. Saunders Company. 1996; 305-20.
38. Ballou M, Cates KL, Rowe JC. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986; 20: 899-911.
39. Colten HR, Alper C, Rosen B. Genetics and biosynthesis of complement proteins. *N Engl J Med* 1981; 304: 653-9.
40. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Library*, Issue 2, 1998; 1-31.

Summary

IMMUNOLOGY STATUS OF THE NEW BORN CHILDREN WITH THE SMALL BIRTH WEIGHT

B. Čolić-Hadžić

Reducing of support for growth is conducted in one or more levels: mother, uterine, fetus or in the level of umbilicus. The small birth weight are the newborn with the weight <2,500 gr., no matter what is the gestational age. Intrauterine growth retardation refers that the fetus have the small weight comparing to the gestational age (<10 centiles or below -2SD accepted standards) and premature neonates born before 37 weeks of gestation. The infant is immunodeficient because the defense mechanism of the infants are still not mature, but is immunocompetent because it can answer to the antigens, which the newborn receive with the born and intrauterine, if the stimulation. The infection remains the problem in infants, because the fast diagnosis is hard and therapy is not always effective. An early and reliable diagnosis and therapy of growth reducing, will decrease the perinatal morbidity and mortality, making possible the delivery (born) in the most appropriate and better outcome of the treatment. The right approach of treatment of the intrauterine growth retardation, is one of the important problems of modern perinatology. Different approach in prophylaxis or the therapy of bacterial infections of premature with the intravenous preparations of immunoglobulin, depends on the time period in which the examinations are conducted, gestational age, birth weight, heaviness of the clinical picture (sepsis/meningitis), the surrounding and living conditions, as well as the diagnosis and therapeutic possibilities.

Descriptors: SMALL BIRTH WEIGHT, INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION, PREMATURE NEONATES, IMMUNOLOGICAL STATUS