

Математичка гимназија,

Београд

МАТУРСКИ РАД

ИЗ БИОЛОГИЈЕ

Крвне групе човека

Ментор: Јасмина Стошић

Ученик: Милица Влашкалић 4ц

У БЕОГРАДУ, МАЈ 2025. ГОДИНЕ

Садржај

1. Увод	1
2. Појам крвне групе	2
2.1. Антигени	2
2.2. Системи крвних група.....	3
3. АВО систем	4
3.1. Антитела и аглутинација	4
3.2. Наслеђивање	5
3.3. Испољавање у фенотипу	6
3.4. Учесталост	7
4. Резус (Rh) фактор	8
4.1. Антитела	8
4.2. Наслеђивање	9
4.3. Фенотипови и хаплотипови	9
4.4. Хемолитичка болест новорођенчета	10
4.4.1. Лечење и превенција	11
5. MN систем	13
5.1. Наслеђивање	13
5.2. Фенотипови	13
6. Трансфузија крви	15
6.1. Компатибилност	15
6.2. Одређивање крвне групе	16
6.3. Трансфузијске реакције	17
7. Обољења повезана са крвним групама	18
7.1. Заразна обољења	18
7.2. Поремећаји циркулаторног система и когнитивни поремећаји	19
7.3. Канцер	19
8. Закључак	20
9. Литература	21

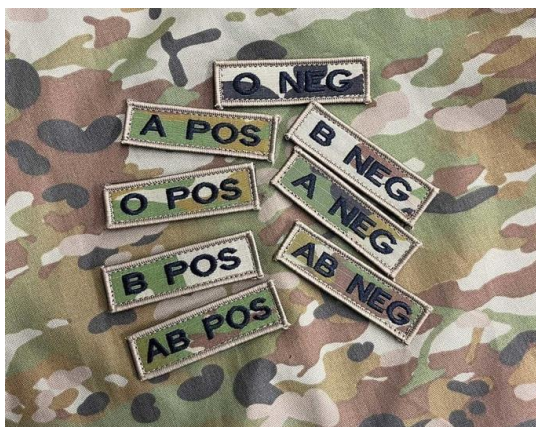
1. Увод

Често у животу схватимо важност ствари које имамо тек када нам буду ускраћене, било да је реч о материјалним добрима, могућностима, времену проведеном са драгим људима или здрављу. Исто тако, нисмо ни свесни колико нешто што узимамо здраво за готово, као што је наша крв, може бити драгоцено.

Уколико особа услед болести или тежих повреда изгуби значајну количину крви, потребно је надокнадити тај губитак што пре. Како би помогли онима којима је крв неопходна, појединци могу донирати крв која ће потом трансфузијом бити пребачена пацијентима. Међутим, показало се да крв неће увек бити одговарајућа. Овај проблем доводи до појављивања појма крвне групе. Покушавајући да проникну у мистерије људског тела, научници су сврстали крв у више типова. Користећи се оваквом поделом, лекари данас могу ефикасније и безбедније да третирају пацијенте.

Природно се намећу питања - шта је то што чини крв међусобно некомпатибилном? Шта разликује особу која има крв групе А од особе са крвљу групе В? Да ли можемо закључити која је наша крвна група ако знамо које су групе наши родитељи? Овај рад представља мој покушај да одговорим на ова и многа друга питања која се појављују при бављењу овом темом.

У раду је најпре описано како су дефинисане крвне групе, посматрано из научне тачке гледишта, као и како их сврставамо у системе. Потом следи детаљнији преглед најзначајнијих система. За крај, говориће се о примени научних сазнања о крвним групама у медицини, првенствено при трансфузији, али и о повезаности крвних група и неких обољења.



Слика 1.



Слика 2.

2. Појам крвне групе

Седамдесетих година 19. века, примећено је да, када се у човеков организам убризга животињска крв, долази до пуцања страних (животињских) крвних ћелија. Аустријски биохемичар и лекар Карл Ландштајнер је 1901. године уочио да може доћи до сличне појаве и при размени крви међу људима. Спровео је низ експеримената и открио да се људи могу поделити у неколико група, тако да трансфузија у оквиру једне групе буде увек успешна. На почетку, он је дефинисао три типа крви: А, В и С. Током наредних година, уследила су многобројна истраживања: додата је четврта АВ група, потврђено је да се ради о наследној особини и значајно је проширено знање о овој теми. За своје откриће, Ландштајнер је 1930. године добио Нобелову награду.

Проналазак крвних група објаснио је безбројне неуспеле трансфузије које су претходно покушане. Поред најпознатијег АВО система, откривени су и многи други. Данас, термин крвна група користи се да опише комбинацију антигена који се налазе на површини црвених крвних зрнаца једне особе.

2.1. Антигени

Антигени су супстанце које имају способност изазивања имунског одговора. Налазе се на мембранама свих људских ћелија, али и на вирусима, бактеријама и туморима. Они служе као показатељи нашем телу да ли је нешто штетно или није. Имуни систем човека може да препозна стране антигене и реагује на њих стварањем одговарајућих антитела која их уништавају. Антитела су високо специфична за антигене и уклапају се по принципу „кључ - брава“.

Како су присутни на свим људским ћелијама, антигени се налазе и на мембранама црвених крвних зрнаца - еритроцита. Еритроцити су најбројнији крвни елементи и имају улогу у транспорту кисеоника од плућа до ткива, као и транспорту угљен-диоксида од ткива ка плућима. Испуњени су хемоглобином, за кога се везују гасови, облика су диска и немају једро, како би имали више простора за хемоглобин и лакше се кретали кроз крвне судове.



Слика 3. Еритроцити

Антигени црвених крвних зрнаца могу бити протеини, гликопротеини или гликолипиди. Према функцији коју обављају, могу бити: транспортери кроз мембрану (трансмембрански протеини), делови гликокаликса (заштитног омотача ћелије изграђеног од полисахарида), структурни елементи (делови цитоскелета), рецептори или ензими. Ипак, поред наведених, могуће је да постоје и друге функције, с обзиром на то да улога многих антигена није још

откривена. Већину ових антигена синтетишу сами еритроцити, али они могу бити и преузети у мембрану из крвне плазме. Поред тога што се налазе на еритроцитима, неки од њих се испољавају и на другим ћелијама и могу се лучити у телесне течности.

Када се открије нови антиген, потребно је испитати да ли се он може повезати са неким системом крвних група. Како би група антигена чинила систем, они морају бити потпуно генетички независни од других. Испитивање овог својства може бити веома дуготрајан процес. Научници се и данас баве откривањем нових антигена и система.

2.2. Системи крвних група

Тренутно је у свету признато 47 различитих система крвних група, који обухватају 366 антигена¹. Сваки систем дефинисан је једним или групом антигена, контролисаних одређеним геном или системом блиско повезаних гена који се налазе на истом хромозому. У табели 1 могу се видети неки од најзначајнијих система.

Назив система	Симбол	Број антигена	Име гена	Хромозом
ABO	ABO	4	ABO	9
MNS	MNS	50	GYP A, GYP B	4
P	P1	3	P1	22
Rhesus	Rh	56	RhD, RhCE	1
Lutheran	LU	28	LU	19
Kell	KEL	38	KEL	7
Lewis	LE	6	FUT3	19
Duffy	FY	5	FY	1
Kidd	JK	3	SLC14A1	18

Табела 1.

Уколико се не може доказати да неки антиген чини део одређеног система крвних група, он се сврстава у колекцију или серију. *Колекције* (или *Серија 200*) се састоје од антигена који су биохемијски или генетички врло слични, али не задовољавају неки од критеријума за припадање систему. *Серији 700* припадају они антигени који се изразито ретко појављују, тј. учесталост им је мање од 1%, и не могу се сврстати у колекцију или систем. Насупрот њој, *Серији 901* припадају они антигени чија је учесталост већа од 90% који се не могу сврстати у колекцију или систем.

Сваком откривеном антигену додељен је шестоцифрени идентификациони број. Прве три цифре представљају шифру система, колекције или серије којима антиген припада, а последње три прецизирају о ком антигену је реч. Уместо прве тројке цифара, може се као ознака користити и словна шифра система. Уколико антиген припада колекцији, шифра ће почињати увек са 200, док ако припада серији 700 или 901, почетне цифре биће 700 или 901, редом. На пример, шифра за ABO систем јесте 001, пошто је први откривен. У оквиру система, антиген А је први дефинисан, па је његов идентификациони број 001001. Антиген В има шифру 001002.

Следи детаљнији опис система ABO, Rh и MN.

¹ Нови системи и антигени се и даље откривају. Информација о броју антигена потиче из октобра 2024. године и ради се о системима које признаје *International Society of Blood Transfusion (ISBT)*, међународно научно друштво које се бави трансфузијом крви. Начин класификације и номенклатуре који је описан у овом раду такође је дефинисао *ISBT*.

3. ABO систем

ABO систем крвних група је најзначајнији у модерној медицини због изразито јаких реакција до којих ABO некомпатибилност може довести. Заснива се на постојању А антигена и В антигена у ћелијској мембрани еритроцита. Према овом критеријуму, могу се уочити четири групе:

- А - мембрана садржи антиген А, а не садржи антиген В;
- В - мембрана садржи антиген В, а не садржи антиген А;
- АВ - мембрана садржи и антиген А и антиген В;
- О - мембрана не садржи ни један ни други антиген.

Групу О називамо још и нултом крвном групом. Поред поменутих четири фенотипа, примећено је и постојање подгрупа које се међусобно разликују у броју или структури А и В антигена. Најизраженије подгрупе групе А јесу А1 и А2. Подгрупа А1 је чешћа (чини око 80% укупног броја људи са А крвљу) и у мембрани еритроцита садржи А1 антиген, који А2 подгрупа не садржи. Обе реагују са анти-А антителом, док само А1 реагује и са анти-А1. При трансфузији, припадност овим групама не прави значајну разлику. Код групе В, слабији облици се врло ретко јављају.

3.1. ABO антитела и аглутинација

Када неки од ABO антигена није присутан на мембрани еритроцита, крвна плазма особе садржаће антитела која реагују са тим антигеном, као што се може видети у табели 2.

Крвна група	Антиген	Антитело
А	А	Анти-В
В	В	Анти-А
АВ	А, В	/
О	/	Анти-А, Анти-В

Табела 2.

Анти-А и анти-В антитела су имуноглобулини, типа IgM или IgG. Стварају их Б лимфоцити, односно специјална врста белих крвних зрнаца (леукоцита) која има улогу у одбрани организма. Уколико је трансфузија крви неуспешна, то значи да је дошло до контакта антитела из крвне плазме примаоца са антигенима који се налазе на мембрани еритроцита даваоца. Антитела се потом каче за еритроците. Имуноглобулини типа IgM имају два места везивања, док IgG имају десет, што значи да се једно антитело може прикачити за више ћелија одједном. Ово доводи до слеplивања еритроцита - *аглутинације*. Пошто су узрочници аглутинације, А и В антигени називају се још и аглутиногенима, док се анти-А и анти-В антитела називају аглутининима.

Поставља се питање - шта доводи до присуства ових антитела у крвној плазми особе одговарајућих група? Откивено је да је код беба, непосредно након рођења, количина аглутинина у крви приближно једнака нули. Организам почиње да их ствара тек пар месеци касније и њихова количина расте све док дете не напуни осам до десет година, након чега број антитела поново полако опада до краја живота. Узимајући ово у обзир, научници су закључили да антитела настају као последица уношења мале количине антигена кроз храну, бактерије и на

друге начине. С обзиром да се у природи често могу наћи шећери који су слични АВО антигенима, човек брзо развија довољну количину антитела да проузрокује значајне проблеме уколико прими некомпатибилну крв. Због тога је овај систем од изразите важности при трансфузији. На следећем графику² приказано је како се титар аглутинина у крви мења са старошћу особе.

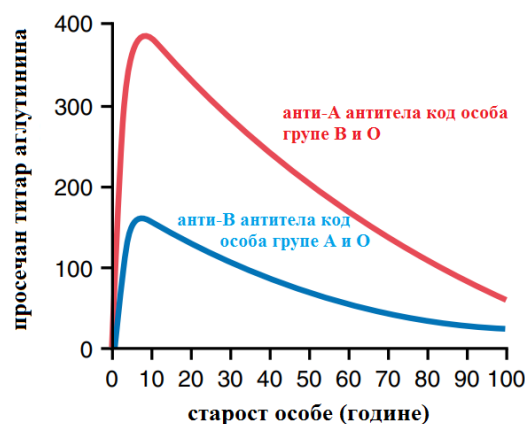


График 1.

3.2. Наслеђивање

Постоји тачно један генски локус АВО система. Он се налази на *q* краку 9. хромозома и обухвата седам егзона. Седми егзон је најдужи и садржи највећи део кодирајуће секвенце.

Крвне групе овог система наслеђују се од родитеља комбинацијом кодоминантног и доминантно-рецесивног типа наслеђивања. Код доминантно-рецесивног наслеђивања, доминантни алел је функционалан и синтетише одређени протеин, док је рецесивни алел нефункционалан и не доводи до синтезе тог протеина. Према томе, довољно је да особа бар од једног родитеља наследи доминантни алел како би испољила доминантну особину, док се рецесивна особина испољава једино у случају да су оба генска алела рецесивна. Са друге стране, код кодоминантног типа, оба алела су функционална и оба се испољавају у хетерозиготном стању.

АВО локус има три генска алела: I^A , I^B и i . Док су I^A и I^B међусобно кодоминантни, оба су доминантна над алелом i , који је рецесиван. Алел I^A дефинише присуство антигена А, алел I^B присуство антигена В, а алел i одсуство оба антигена. Ова појава да један ген има више од два генска алела назива се мултипли алелизам. Како особа наслеђује по један ген од сваког родитеља, а постоји три различита алела, укупан број генотипова је шест и то су: $I^A I^A$, $I^A i$, $I^B I^B$, $I^B i$, $I^A I^B$ и ii . У табели 3 приказано је који фенотип одговара сваком од генотипова.

Генотипови	Фенотипови
$I^A I^A$	Група А
$I^A i$	
$I^B I^B$	Група В
$I^B i$	
$I^A I^B$	Група АВ
ii	Група О

Табела 3.

² Слика преузета и прерађена из књиге: *Textbook of Medical Physiology*, A. Guyton, J. Hall

Због природе оваког механизма наслеђивања, не можемо са сигурношћу одредити крвну групу детета ако знамо групе родитеља. Ипак, могуће је доћи до неких закључака. Они су приказани на слици 4.

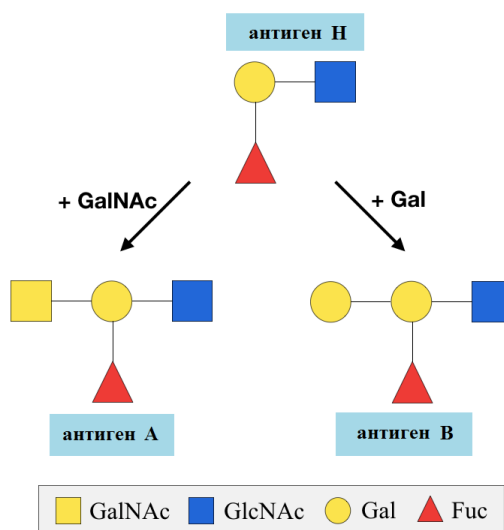
РОДИТЕЉ 1		AB	AB	AB	AB	B	A	A	O	O	O
РОДИТЕЉ 2		AB	B	A	O	B	B	A	B	A	O
МОГУЋА ГРУПА ДЕТЕТА	O					●	●	●	●	●	●
	A	●	●	●	●		●	●		●	
	B	●	●	●	●	●	●		●		
	AB	●	●	●			●				

Слика 4. Могуће ABO групе детета у зависности од група родитеља

Генски алел i разликује се од алела I^A за једну делецију гуанина; брисањем само једног нуклеотида, долази до синтезе потпуно другачијег протеина, који нема ензимску активност. Алели I^A и I^B разликују се за седам нуклеотидних супституција.

3.3. Испољавање у фенотипу

Антигени А и В су угљено-хидратни молекули који се надограђују на акцепторски супстрат, антиген Н. У групи А, завршни моносахарид јесте N-ацетилгалактозамин, док је у групи В то галактоза. Генски алели I^A и I^B испољавају се у фенотипу тако што доводе до синтезисања одговарајућих гликозилтрансфераза. Ови ензими су катализатори реакција у којима се одговарајући шећер пребацује са нуклеотидног донора на антиген Н. Утврђено је да се гликозилтрансферазе А и В разликују за четири аминокиселине и обе обављају исту ензимску реакцију, само што користе различите донорске супstrate. Антигени А, В и Н приказани су шематски на слици 5.



Слика 5. Антигени Н, А и В

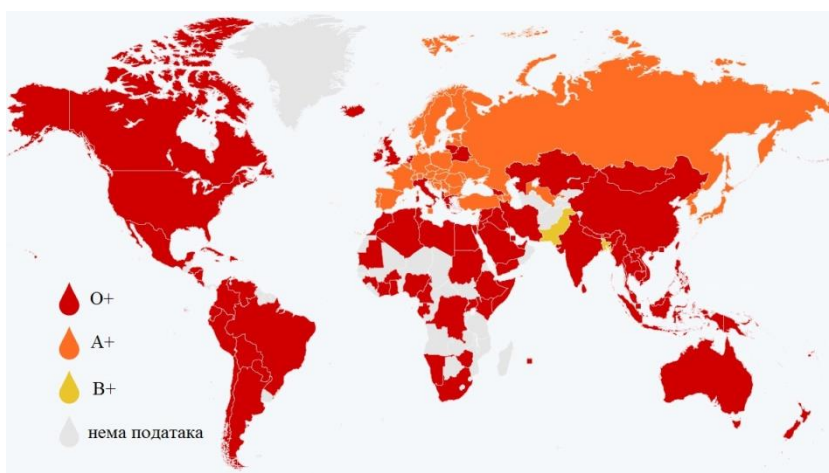
Антиген Н је синтетисан од стране фукозилтрансферазе. За кодирање овог ензима је одговоран ген који се налази на 19. хромозому и потпуно је независан од АВО гена, па самим тим антиген Н припада одвојеном систему. Присутан је на мембранама еритроцита готово свих људи, без обзира на припадност АВО групи. Неке ретке особе немају антиген Н, што је познато као *бомбајски фенотип*. Како је овај антиген прекурсор за антигене АВО система, код особа бомбајског фенотипа не може доћи до синтетисања антигена А и антигена В, чак ни ако имају одговарајуће генске алеле I^A или I^B . Они су потпуно здрави, али једино могу примити крв од других особа које такође немају антиген Н, како би се избегле нежељене трансфузијске реакције.

Функција антигена А и В није позната. Како су људи који имају нулту крвну групу здрави, улога ових антигена вероватно није од нарочитог значаја за модерног човека. Могуће је да су они у прошлости били важнији, а да су у међувремену изгубили своју функцију. Ипак, сматра се да они могу бити повезани са степеном подложности особе различитим болестима и поремећајима, о чему ће бити више речи у каснијим поглављима.

3.4. Распрострањеност

Крвне групе нису равномерно распоређене по свету, нити се појављују са подједнаком учесталošћу. Група О је глобално најраспрострањенија. Она доминира у већини држава, нарочито у Северној и Јужној Америци, као и западној Европи. Код домородачког становништва Америке и Аустралије, присутна је готово искључиво група О. Група А је честа у Европи и чини већину у појединим европским земљама - највише у северним попут Норвешке и Данске. За разлику од ње, групу В има само око 10% становништва у Европи, али је чешћа у Азији. Она чини већину у Бангладешу и Пакистану, а заступљена је и у Кини и Индији. Група АВ је најређа на свету и најприсутнија је у источној Азији.

Више речи о узроцима овакве расподеле биће у наставку рада. На слици 6 приказане су најучесталије крвне групе у земљама света³.



Слика 6. Најчешће АВО групе у земљама света

³ Слика преузета са сајта www.statista.com, 14. априла 2025. године.

3. Резус (Rh) фактор

Резус фактор откривен је око 1940. године. Годину дана раније, једна мајка је након рађања мртворођенчета примила трансфузију крви од свог мужа. АВО систем крвних група је тада већ био познат и примењиван у медицини, па су лекари водили рачуна да су она и муж компатибилни пре трансфузије. Међутим, упркос мерама опреза, дошло је до нежељене реакције. У њеној крвној плазми пронађена су антитела која су код страних еритроцита изазвала аглутинацију. Касније је закључено да је мајка била Rh-негативна, а отац Rh-позитиван, што је уједно и довело до смрти бебе. Испрва су научници мислили да се ради о истим антителима која се појављују код животиња које приме еритроците резус мајмуна, те су по овом мајмуну и дали назив новооткривеном систему. Иако је накнадно утврђено да није реч о истим антигенима, назив се задржао, али се најчешће користи скраћеница Rh уместо резус.

Rh систем је други по важности при трансфузији крви, одмах након АВО система. Комплексност овог система потиче од чињенице да су гени који га одређују врло полиморфни. Он садржи 56 антигена⁴, од којих су најважнији D, C, c, E и e. Антиген d не постоји, али се ознака d користи да опише фенотип у коме се не појављује антиген D. С обзиром на то да изазива много бурнију трансфузијску реакцију од осталих поменутих антигена, Rh група се утврђује према томе да ли је на мембрани присутан управо антиген D. Према овом критеријуму, крв можемо поделити у две групе:

- Rh-позитивна – мембрана еритроцита садржи антиген D,
- Rh-негативна – мембрана еритроцита не садржи антиген D.

Rh-позитивна група далеко је чешћа од негативне. У комбинацији са АВО групама, најчешћа група на свету је O⁺, а најређа AB⁻.

4.1. Антитела

Главна разлика између АВО и Rh система јесте што се код Rh система антитела не јављају спонтано, већ тек након што организам Rh-негативне особе дође у контакт са Rh-позитивним еритроцитима. Ово се дешава путем трансфузије или при трудноћи, када мајка негативне крвне групе има бебу позитивне. Када се у организму Rh-негативне крви први пут појави крв која садржи антиген D, имуни систем ће реаговати и створити анти-D антитела. Ова антитела се стварају споро и до реакције долази тек око две до четири недеље након трансфузије, при чему су симптоми углавном значајно блажи него код АВО система. Међутим, након што се организам опреми антителима, реакција ће при сваком следећем сусрету са антигеном бити много јача и бржа.

Антитела овог система углавном су типа IgG, док нека могу бити и типа IgM. Најозбиљније реакције изазивају анти-D и анти-c.

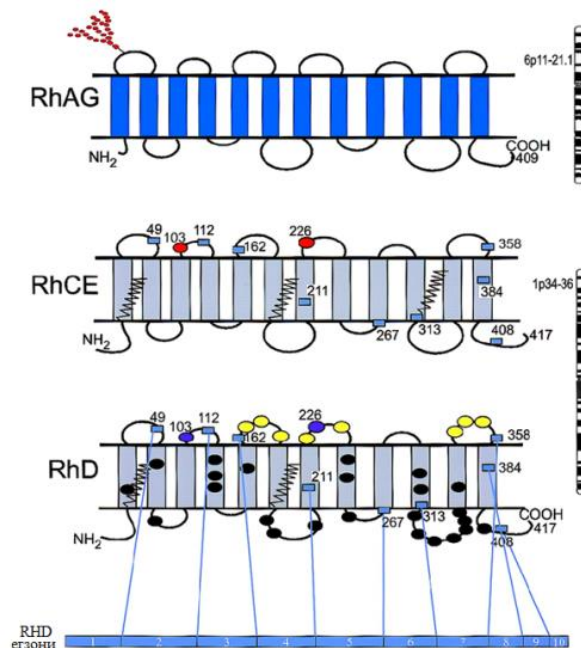
⁴ Према ISBT-у, из 2024. године

4.2. Наслеђивање

Rh фактор наслеђује се доминантно-рецесивно. Већина сисара има само један Rh ген, али је током еволуције дошло до његове дупликације и код човека су данас присутна два структурно слична гена: RHD и RHCE. Оба садрже по десет егзона и налазе се један до другог на 1. хромозому. Посматрајући само антиген D, локус има два генска алела: D и d, где је D доминантан, а d рецесиван. Могућа су три генотипа: DD, Dd и dd. Rh-позитиван фенотип одговара генотиповима DD и Dd, док Rh-негативан одговара генотипу dd.

4.3. Фенотипови и хаплотипови

Антигени Rh фактора су по хемијском саставу протеини. Носачи за ове антигене чине два протеина: RhD и RhCE. За разлику од већине молекула који се могу наћи на ћелијској мембрани, ови протеини не садрже никакве олигосахариде. Међутим, блиско су повезани са гликопротеином RhAG и сматра се да је могућа функција комплекса ових протеина транспорт амонијума или угљен-диоксида. Rh протеини приказани су на слици 7.



Слика 7. Протеини носачи за Rh антигене и протеин RhAG

Хаплотип је комбинација генских алела који се преносе заједно. Код Rh система, најчешће се посматрају C/c, D/d и E/e полиморфизми, па се проучавају хаплотипови који обухватају три генска алела. Најчешће појављивани хаплотип јесте DCe, изузев у афричкој популацији, где се мало чешће појављује Dce.

Rh-негативан фенотип настаје као последица потпуног неиспољавања RhD протеина у мембрани, најчешће услед делеције целог гена (RHD). Такође, он може бити проузрокован и мутацијама гена које спречавају његову експресију. Ипак, поред Rh-негативног и Rh-позитивног фенотипа, постоје и многи ређи облици. Антиген D обухвата преко 30 епитопа - делова које имуни систем може да препозна. Разликујемо фенотипове у којима се антиген D

испољава у мањој мери или је дошло до варијација у његовој структури. Ређи Rh фенотипови укључују:

- слаб D (енг. *weak D*) - сви епитопи антигена D су присутни, али их има мање. Овај фенотип настаје мутацијом, углавном променом једне аминокиселине у трансмембранском делу протеина, што утиче на уграђивање протеина у мембрану и доводи до испољавања мање D антигена него обично. Третира се као Rh-позитиван.
- парцијални D (енг. *partial D*) - неки епитопи нису присутни. Често настаје рекомбинацијом између RHD и RHCE гена, због чега се испољава хибридни протеин који не садржи потпун антиген D. Припадници ове групе не смеју примати Rh⁺ крв, јер она може довести до стварања антитела и имуне реакције.
- Rh_{null} - изузетно редак фенотип у коме се не испољава ниједан од Rh антигена. Најчешћи узрок је мутација RHAG гена, без ког Rh протеини не могу правилно да се поставе у мембрану. Познат је под називом „златна крв“, зато што су људи са овим фенотипом универзални даваоци другима са ретким Rh фенотиповима. Међутим, за оне који је имају, златна крв носи са собом и неповољне последице. Они могу примити крв једино од других припадника исте групе, које је тешко наћи. Истовремено, имају осетљиве еритроците који лакше пуцају, те болују од хемолитичке анемије током целог живота.

4.4. Хемолитичка болест новорођенчета

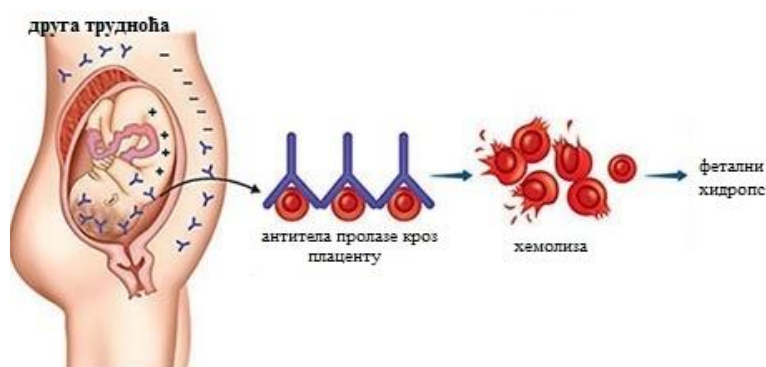
Осим у трансфузији, најважнија примена Rh система је код трудноће Rh-негативне мајке, где је отац Rh-позитиван. Могуће је да ће беба наследити D антиген од оца и, као и он, бити Rh-позитивна. У овом случају, постоји ризик да ће мајка створити антитела која ће, након преласка кроз плаценту, довести до аглутинације и хемолизе еритроцита фетуса.

При првој трудноћи, мала количина фетусне крви прелази у циркулаторни систем мајке. Ово се обично догађа током порођаја, када је крварење између мајке и фетуса честа појава, поготово када је порођај отежан или дугачак. Могуће је да крв пређе и раније, у току трудноће, током пренаталног крварења или спонтаног побачаја. Након што антиген D уђе у крв мајке, њен имуни систем ствара анти-D антитела која остају у крвној плазми. Током прве трудноће, количина антитела обично није довољно велика да начини већу штету детету, али је извршена имунизација мајке на антиген D.



Слика 8. Сензитизација мајке током прве трудноће

У свакој следећој трудноћи, антитела типа IgG могу да прођу кроз плаценту и долазе у циркулацију фетуса. Антитела се потом везују за одговарајуће антигене и доводе до хемолизе. У зависности од различитих фактора, реакција може бити блажа или јача. У најлакшим случајевима, фетус може да толерише ниво хемолизе и симптоми новорођенчета су блага анемија и жутица, које могу да прођу и без лечења. Код тежих случајева, у крви бебе се у првих 24 часа након порођаја диже ниво билирубина. Билирубин је жучни пигмент који узрокује жутицу и настаје разградњом хемоглобина. Уколико дође до мозга, ова супстанца доводи до смрти или тежих неуролошких поремећаја. Ако се хемолита одвија још већом брзином, долази до анемије фетуса. Јетра и слезина се увећавају и у крв се ослобађају незрели облици еритроцита, звани еритробласти. Од њих потиче друго име ове болести - фетална еритробластоza (*erythroblastosis fetalis*). Високе концентрације антитела могу узроковати отицање ткива код фетуса, поремећај који називамо фетални хидропс (*hydrops fetalis*) и обично је фаталан.



Слика 9. Фетална еритробластоza током друге трудноће

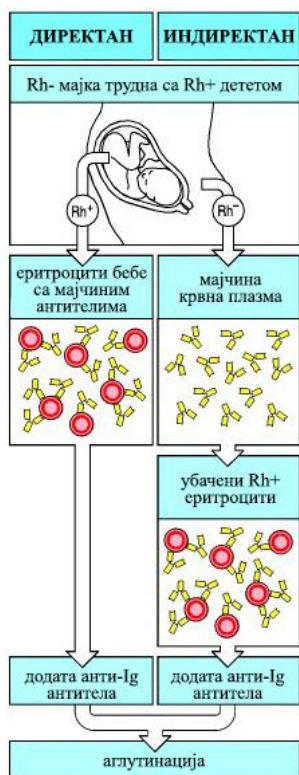
Занимљиво је да је ризик од имунизације на антиген D мањи ако фетус није ABO компатибилан са мајком. Када еритроцити дођу у мајчин крвоток, антитела ABO система, која су моћнија и бројнија, реагује одмах и уништи честице које су ушле у циркулацију. Оваквим брзим деловањем имуног система се смањује вероватноћа да ће се развити анти-D антитела. Мајчина анти-ABO антитела су типа IgM и због тога не могу проћи кроз плаценту, за разлику од анти-D антитела, која су типа IgG. Због тога ABO антитела не представљају опасност при трудноћи. Ипак, хемолитичка болест новорођенчета појављује се и код других крвних група поред Rh фактора, али ређе и углавном са блажим симптомима.

4.4.1. Превенција и лечење

Данас постоји метод за спречавање оваквих случајева. Проверавање Rh некомпатибилности постао је део рутинских прегледа који се врше код трудница. Уколико је мајка Rh-негативна, а отац Rh-позитиван, потребно је утврдити да ли је мајка већ развила анти-D антитела, односно да ли је имунизована на D антиген. Ово се утврђује Кумбсовим тестом. Овај тест добио је назив по Робину Кумбсу, британском имунологу. Он и његови сарадници су развили технику којом се присуство антитела испитује убризгавањем других антитела која се за њих каче. Разликујемо директан и индиректан Кумбсов тест.

Директан тест служи за дијагностиковање хемолитичке болести новорођенчета. Узима се крв фетуса и испира се од слободних анти-D антитела која би се могла наћи у плазми. Онда се у њу додају анти-Ig антитела која ће довести до аглутинације већ створених мајчиних антитела,

која су се прикачила за еритроците фетуса. Са друге стране, индиректан Кумбсов тест се користи ради превенције. Крвна плазма мајке се најпре инкубира заједно са Rh-позитивним еритроцитима. Потом се понавља поступак као код директног теста. Ако дође до аглутинације, знамо да је мајка имунизована на D антиген. Ова два теста приказана су на слици 10.



Након извођења индиректног теста, у зависности од резултата, прате се различите процедуре:

1) Ако мајка није имунизована, делује се тако да се смањи ризик од имунизације. Ово се постиже тако што јој се вештачки дају анти-D антитела која ће се везати за антигене, пре него што њен имуни систем стигне да створи сопствена. Почетни третман се даје око 28. недеље трудноће, када код фетуса креће појава антигена D, затим око 34. недеље, као и након самог порођаја. Додатно се може деловати уколико дође до специфичних околности које могу довести до имунизације, попут крварења.

2) Уколико је мајка већ развила антитела, потребно је проверити да ли је фетус Rh-позитиван. У случају да јесте, трудноћа се пажљиво прати и мери се количина антитела код фетуса, чији пораст значи да расте и стопа хемолизе. Ако се примети анемија, могу се извршити трансфузије унутар материце или након рођења. Новорођенче се такође третира тако да се смањи повећани ниво билирубина у крви.

Слика 10. Директан и индиректан Кумбсов тест

5. MN систем

MN систем пронађен је 1927. године. Након убризгавања људских еритроцита зечевима, код њих је примећено развијање до тад непознатих антитела – касније названих анти-М и анти-Н. Током година су додати и други антигени овог система, укључујући S и s. Како је други по реду откривен систем крвних група, шифра MN система је 002. Назива се још и MNS систем. Садржи 50 антигена⁵, од којих су најважнија четири: М, N, S и s. Према присутности антигена М и N, разликујемо три главна фенотипа:

- М - мембрана садржи антиген М, а не садржи антиген N;
- N - мембрана садржи антиген N, а не садржи антиген М;
- MN - мембрана садржи и антиген М и антиген N.

5.1. Наслеђивање

За кодирање антигена овог система одговорна су два гена: GYPA и GYPB. Оба се налазе на q краку 4. хромозома. Генски локус GYPA има два алела: L^M и L^N , док генски локус GYPB има алеле S и s. Може доћи и до хибридних варијанти ова два гена, а најчешћи узрок је неједнак *crossing-over*.

MN систем наслеђује се кодоминантно – алели L^M и L^N су међусобно кодоминантни, као и S и s. Као што је већ поменуто код ABO система, кодоминантност генских алела значи да се оба испољавају у хетерозиготном стању. У табели 4 приказано је како то изгледа на примеру MN система.

Генотипови	Фенотипови
$L^M L^M$	Група М
$L^M L^N$	Група MN
$L^N L^N$	Група N

Табела 4.

Дакле, код хетерозигота ($L^M L^N$) су на мембрани присутни и антиген М и антиген N. Можемо уочити сличност са АВ групом ABO система, код које су такође присутна два антигена – А и В. Међутим, код ABO система постоји и трећи, рецесивни алел *i*, што овде није случај.

Поред наведених гена, постоји и трећи GYPE локус који је у корелацији са овим системом. Овај ген припада истој фамилији као GYPA и GYPB и структурно су врло слични. Иако његова експресија не доводи директно до појаве антигена, GYPE може да учествује у формирању хибридних варијанти са друга два гена. Ова појава настаје као последица различитих мутација, а као резултат антигени се испољавају у измењеној форми.

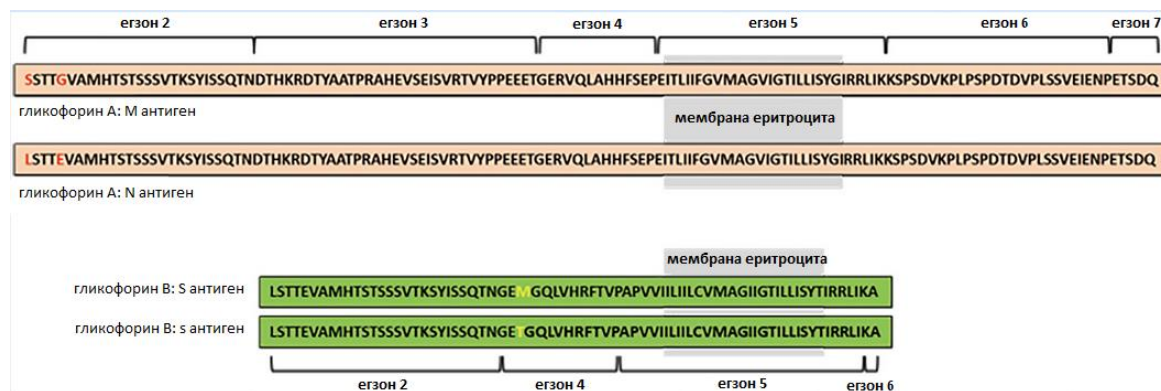
5.2. Фенотипови

Антигени овог система су протеини који се каче за носаче - гликофоре. Гликофори су трансмембрански гликопротеини који у себи садрже угљенохидратни део. Антигени М и N се

⁵ Према ISBT-у, из 2024. године.

налазе на гликофору A и разликују се за две аминокиселине, док се антигени S и s разликују за једну и налазе се на гликофору B.

На слици 11 су приказани антигени M, N, S и s на одговарајућим носачима. Црвеном бојом су обележене аминокиселине које праве разлику између M и N, а жутом аминокиселине које се разликују код S и s антигена.



Слика 11. Антигени MN система

MN антигени нису од већег клиничког значаја, али могу бити изазивачи трансфузијских реакција или хемолитичке болести новорођенчета, поготово након излагања овим антигенима више пута. Анти-M и анти-N антитела обично не доводе до озбиљнијих ефеката и изразито ретко узрокују проблеме при некомпатибилности између мајке и бебе, док анти-S и анти-s могу изазвати озбиљније симптоме. Иако су ове реакције ређе од оних које су узроковане ABO и Rh антигенима, и даље треба узети у обзир MN антигене као потенцијално опасне при трансфузији.

MN фенотип се појављује са већом учесталošћу од M и N фенотипова.

6. Трансфузија крви

Трансфузија крви је честа процедура у медицини која обухвата интравенозно примање крви или крвних елемената друге особе. Најчешће се донирају црвена крвна зрнца, која су посебно важна због своје способности преношења кисеоника кроз крв.

Ситуације у којима се пацијентима даје трансфузија укључују:

- период након операције, како би се надокнадио губитак крви;
- код оних са озбиљним повредама (попут последица саобраћајне несреће);
- код оболелих од болести које изазивају анемију (нпр. леукемије).

Крвне групе играју кључну улогу при трансфузији. Као што је споменуто у ранијим поглављима, примање неодговарајуће крви изазива реакцију имуног система. Организам препознаје унете крвне честице као страна тела и реагује како би се „одбранио“. Крвни елементи се згрушавају, што може довести до озбиљног здравственог ризика. Како би се овакав исход спречио, прати се утврђена процедура.



Слика 12.

6.1. Компатибилност

Најпре је неопходно знати које групе изазивају нежељене реакције код којих. Компатибилност међу крвним групама одређује се на следећи начин. Уколико на еритроцитима примаоца недостаје неки од антигена који се појављује код донора, његов организам ће детектовати унете честице и покренути имуну реакцију. На пример, ако посматрамо само АВО систем, особа групе В на својим еритроцитима не садржи антиген А. Према томе, она може примити искључиво крв од оних група које такође не садрже тај антиген - у овом случају, то су групе В и О. Важно је напоменути да, ако једна група може бити донор за другу, не значи да важи и обрнуто. То се такође примећује на претходном примеру - група О може бити донор групи В, али група О може примити једино крв других припадника исте групе.

На мембрани еритроцита групе О- не налази се ниједан од најзначајнијих АВО и Rh антигена, те се крв ових појединаца може донирати без обзира на групу примаоца, без изазивања нежељене реакције. Према томе, људе са О- крвљу називамо универзалним даваоцима крви, док они са АВ+ групом представљају универзалне примаоце. Поставља се питање - зашто онда не донирамо свима О негативну крв? За почетак, она је ретка и чува се

само за хитне случајеве. Затим, концентровани еритроцити који се донирају садрже у себи и малу количину крвне плазме са већ формираним анти-А и анти-В антителима. Ова антитела потом могу да аглутинирају еритроците примаоца. Због тога треба водити рачуна да крв буде добро пречишћена и тежити ка донирању што сличније крви кад год је то могуће.

У наредној табели приказана је компатибилност међу групама АВО и Rh система.

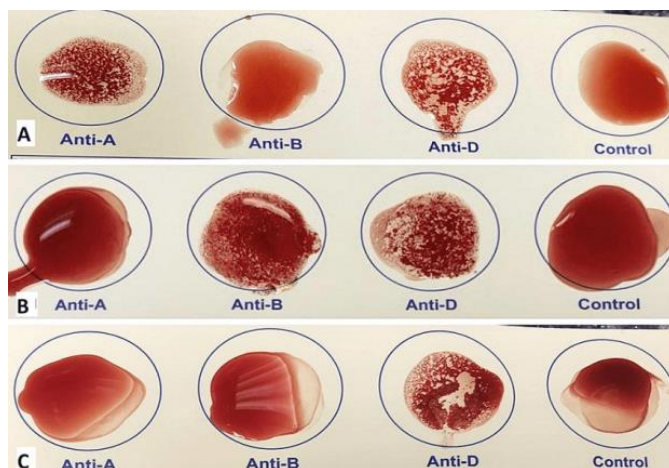
ПРИМАЛАЦ	ДАВАЛАЦ							
	O-	O+	A-	A+	B-	B+	AB-	AB+
O-	✓	×	×	×	×	×	×	×
O+	✓	✓	×	×	×	×	×	×
A-	✓	×	✓	×	×	×	×	×
A+	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×
B-	✓	×	×	×	✓	×	×	×
B+	✓	✓	×	×	✓	✓	×	×
AB-	✓	×	✓	×	✓	×	✓	×
AB+	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Табела 5.

6.2. Одређивање крвне групе

Утврђивање крвне групе врши се рутински код добровољних давалаца крви, пацијената којима је неопходна трансфузија или трансплантација, као и код трудница, због могућности хемолитичке болести новорођенчета. Узима се узорак крви у који се потом додају различита антитела. Најјаче реакције изазивају антигени АВО и Rh система, па је стандардна пракса да се проверавају управо реакције са анти-А, анти-В и анти-D антителима. Уколико дође до аглутинације, значи да је одговарајући антиген присутан на еритроцитима.

На слици 13 је приказан пример оваквог поступка на крви група А+ (слика под А), В+ (слика под В) и О+ (слика под С). Сваки узорак крви третира се са сва три антитела, а на крају сваког реда приказана је контролна група.



Слика 13. А+, В+ и О+ крв

Услед комплексности крвних група и бројности антигена који у њима учествују, може доћи до проблема при трансфузији чак и ако се поштују горенаведена правила компатибилности. Понекад, неки од ређих антигена може изазвати имунолошку реакцију. Стога, уколико није неопходна хитна трансфузија, врши се унакрсно упаривање (*енг. cross-matching*). Мала количина крвне плазме пацијента помеша се са донорским еритроцитима и потом посматра под микроскопом. Уколико је примећена аглутинација, закључује се да крв није одговарајућа. Овај поступак омогућава да се ризик при трансфузији сведе на минимум.

6.3. Трансфузијске реакције

Као што је већ споменуто у овом раду, добијање неодговарајуће крви доводи до аглутинације. Након тога, у зависности од количине примљене крви и својстава конкретних антигена и антитела, долази до слабије или јаче акутне хемолитичке реакције. Најснажније реакције обухватају интраваскуларну хемолизу - еритроцити се одмах уништавају унутар циркулаторног система. У том случају, антитела активирају олобађање протеолитичких ензима који потом разарају ћелијску мембрану. Долази до пуцања еритроцита и ослобађања хемоглобина, од кога настаје билирубин. Међутим, најчешће се покреће процес одложене хемолизе, при ком макрофаги (велике ћелије имуног система) прво преносе еритроците у јетру и слезину, где се потом лизирају. Овакав тип реакције је много слабији и не носи са собом толико снажне последице.

Треба напоменути да трансфузију крви могу пратити нежељене реакције и услед других фактора који немају везе са крвним групама, попут прениске температуре крви или примања веће количине него што пацијент има капацитета да прими. Ипак, овај рад се фокусира на крвне групе и последице трансфузије које су узроковане њиховом некомпатибилношћу.

7. Обољења

У ранијим поглављима, говорили смо о учесталости крвних група АВО и Rh система у различитим популацијама. Може се приметити да заступљеност група варира у зависности од подручја које посматрамо. Слична ситуација дешава се и код других система, понекад са још израженијим разликама. Уочивши ову појаву, научници су почели да разматрају - да ли је у питању генетички дрифт (случајне промене), или се ради о последицама природне селекције? Многе студије показале да су јачина симптома и вероватноћа оболевања од неких болести и поремећаја заиста повезане са антигенима крвних група. Због процеса селекције, групе које су најмање погођене биће и заступљеније у подручјима која су подложна тим болестима. Испрва, ове везе су уочаване и показиване помоћу статистичких метода, али су многе касније и потврђене научним истраживањем.

Антигени крвних група не налазе се само на еритроцитима, већ су распоређени широм људског тела. Веза између болести и ових антигена може бити изазвана и њиховим присуством у другим ткивима, а не искључиво на еритроцитима. Велики број антигена понаша се као ћелијски адхезивни молекули (скраћено *CAM*, од енгл. *cell adhesion molecules*). То значи да они могу да представљају рецепторе и лиганде за микроорганизме, тиме омогућавајући штетним честицама да се каче за ћелије и лакше крећу кроз организам. Типови обољења који се повезују са овим антигенима обухватају: заразне болести, когнитивне поремећаје, поремећаје циркулаторног система, канцер и метаболичка обољења.

7.1. Заразна обољења

Многе бактерије и вируси се каче за ћелијске мембране преко АВН и Lewis антигена. Поједини паразити користе молекуларну мимикрију како би се прикрили и заштитили од имуног система. Такође, Грам-негативне бактерије, као што је ешерихија коли (*Escherichia coli*), у мембранама садрже структуре које подсећају на антигене А и В. Ово им помаже да остану непримећене код припадника одређене групе. Организам их не препознаје као страна тела и самим тим се не активира имуни одговор.

Група О повезана је са већим бројем оболелих од колере, туберкулозе, куге и заушки. Код групе А, примећена је већа учесталост оболелих од великих богиња. Група В повезује се са гонорејом, туберкулозом, ешерихијом коли и салмонелом, а група АВ са великим богињама, ешерихијом коли и салмонелом.

Један од важнијих фактора који има утицаја при расподели крвних група, услед природне селекције, јесте маларија. Група О обично испољава лакше симптоме, док су групе А и В подложније тежим облицима ове болести. На зараженим еритроцитима се појављују одређени протеини који везују антиген А и на овај начин стварају кластере, односно места нагомилавања. Слична појава догађа се и са антигеном В, али у мањој мери, док је код групе О на мембранама присутан само антиген Н, од кога настају најмањи и најслабији кластери. Већи кластери повезују се са јачим симптомима и самим тим већим процентом фаталности. Такође, због своје способности везивања за друге молекуле, антигени А и В помажу да се еритроцити уместо уништавања изведу из циркулације. Тиме штите заражену ћелију, односно паразита. Ово објашњава зашто је група О значајно заступљенија у односу на остале групе у деловима света у којима и даље влада маларија.

Поред АВО система, маларија се такође повезује и са MN системом, али на другачији начин. Гликофорини А и В, који су носачи за антигене овог система, понашају се као рецептори за одређене патогене, укључујући и *Plasmodium falciparum*, односно паразит маларије. Према томе, одсуство неког од ових гликофорина на мембранама ћелија чини особу отпорнијом на маларију.

7.2. *Поремећаји циркулаторног система и когнитивни поремећаји*

Сматра се да већи ризик од васкуларних болести имају припадници не-нултих крвних група (А, АВ и В). У ову групу болести спадају венска тромбоза, периферна васкуларна болест, инфаркт миокарда и ангина. Крвне антигене са овим болестима повезују два фактора: Фон Вилебрандов фактор (vWF) и фактор VIII (FVIII). Ови фактори јесу гликопротеини коагулације крвне плазме који заједно формирају комплекс. vWF стабилизује FVIII и преноси га до места где је неопходно зауставити крварење. Након извршене коагулације, vWF се склања са места повреде деловањем металопротеиназа.

Код групе О, концентрација ова два фактора у крвној плазми је око 25%-30% мања него код других група. Прецизније, њихова присутност расте у следећем низу фенотипова: Бомбајски - О - В - А - АВ. Као последица, припадници нулте крвне групе имају мањи ризик од оболевања од болести попут венске тромбозе и коронарних болести срца, али већи ризик од крварења. Код групе А, веће су шансе од инфаркта миокарда. Припадници АВ групе су најизложенији оболевању од могућег удара.

Поред циркулаторног система, фактори vWF и FVIII повезани су и са когнитивним поремећајима. Већа концентрација (присутна код група различитих од нулте) одговара већем ризику од деменције и когнитивних оштећења. Као у претходном случају, највећа вероватноћа оболевања од ових болести јесте код АВ групе.

7.3. *Канцер*

Антигени крвних група имају улогу у препознавању ћелија и ћелијској комуникацији, као и везивању за ћелије, тако да имају предиспозиције да буду повезани са канцерогенозом и метастазама. Током диференцијације и развића ћелије, може доћи до неизражавања АВН антигена. Њихов губитак претходи метастазама и док се канцер развија, све се више губе уобичајени антигени, уместо којих се појављују туморски.

Као код заразних обољења, антигени неких канцера знатно личе на антиген А. Због тога је код припадника групе А, у поређењу са нултом, већи ризик од канцера плувачних жлезда, желуца, јајника, материце, грлића материце и дебелог црева. Ипак, то не значи да је антиген А узрок канцера, нити да припадност другим групама гарантује заштиту од истог. Студије које се баве овом темом сведоче само о разликама у вероватноћи од оболевања.

8. Закључак

Двадесети век обогатио је свет науке са небројено значајних проналазака и нових идеја из разних области, па и из биологије. Као да најављује импресиван период који ће уследити, прва година овог раздобља донела је управо једно од важнијих открића које ће променити медицину заувек - откриће крвних група.

Трансфузија крви, која представља изузетно честу процедуру, у потпуности зависи од компатибилности која се заснива на крвним групама. Одређивање припадности различитим системима, превасходно АВО и Rh систему, постала је стандардна пракса.

Различитост међу људима је често помињана тема у данашњем друштву. Редовно можемо чути да је важно да будемо своји, баш такви какви јесмо. Истражујући о крви и крвним групама, схватила сам колико су заправо наша тела специфична и јединствена. Такође, читајући о томе како некомпатибилности које настају разликом само једне аминокиселине могу довести до фаталних реакција, увидела сам колико снажан ефекат могу имати наизглед мале и безначајне промене.

Модерна медицина била би незамислива без знања до ког су Ландштајнер и његове колеге дошли. Област крвних група се и даље истражује, а нови антигени откривају. Може се само нагађати какве ће повезаности крвних група са другим гранама науке тек бити доказане, као и колики утицај крвне групе можда имају на наше целокупно здравље и организам. Драго ми је што сам, пишући овај рад, имала прилику да закорачим у мени слабо познат део биологије.

9. Литература

- Драган Цветановић, Ивана Лазаревић, *Уџбеник за трећи разред гимназије природно-математичког смера* - Klett, 2023.
- Љубица Лалић, Милица Кокотовић, Горан Милићев, *Уџбеник за други разред гимназије* - Klett, 2023.
- A. Guyton, J. Hall, *Textbook of Medical Physiology* - 12. издање, 2011.
- G. Daniels, *Human blood types*, 2008.
- L. Dean, *Blood Groups and Red Cell Antigens* - Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/#_ncbi_dlg_citbx_NBK2261
- R. Mitra, N. Mishra, G. P. Rath, *Blood groups systems* - Indian Journal of Anaesthesia, Volume 58, Issue 5, 2014.
https://journals.lww.com/ijaweb/fulltext/2014/58050/blood_groups_systems.3.aspx
- International Society of Blood transfusion, Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology, 14.4.2025.
<https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt.html>
- David J. Anstee, *The relationship between blood groups and disease* - The American Society of Hematology, 2010
<https://ashpublications.org/blood/article/115/23/4635/27755/The-relationship-between-blood-groups-and-disease>
- D. Rose Ewald, Susan C.J. Sumner, *Blood Type Biochemistry and Human Disease* - Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2016 Sep 7
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5061611/>
- Genghis H. Lopez, Catherine A. Hyland, Robert L. Flower, *Glycophorins and the MNS blood group system: a narrative review* – Annals of Blood, an open access journal for high-quality research in hematology, 30. децембар 2021.
<https://www.statista.com/chart/28156/blood-type-by-region/>, 14.4.2025.