

BÖLÜM 11

ERİTROSİT ALLOİMMÜNİZASYONUNUN GEBELİKTE YÖNETİMİ

Salim SEZER ¹

GİRİŞ

RhD negatif olan bir gebenin daha önce Rhd pozitif bir fetusa gebe olması veya mevcut gebeliğinde RhD pozitif bir fetüse gebe olması veya yanlışlıkla RhD pozitif kan transfüzyonu sonrası anti-D antikor oluşma riski mevcuttur. Gebelik sırasında fetomaternal kanama olabileceği gibi doğum eylemi sırasında da fetomaternal kanama gelişebilir. Maternal kana geçen bu RhD pozitif eritrositler anti-D antikor oluşturur. Gebelikte bu maternal kandaki anti-D antikorları plasentadan fetüse geçtiğinde antikor miktarı ve antijenik derecesine göre fetal eritrositlerde yıkıma neden olarak fetüs veya yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olur.

Gebelikte ve doğum sırasında anti-D immunglobulin profilaksisi uygulanmaya başlamasıyla fetüs ve yenidoğanda hemolitik hastalık sıklığında belirgin azalma izlenmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan gebelerde yeterli antenatal takiplerin yapılamaması ve profilaksinin uygulanması nedeniyle fetüs ve yenidoğanlarda hala eritrosit alloümmünizasyonuna bağlı hemolitik hastalık gelişmekte önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu bölümde eritrosit alloimmünizasyonunun belirlenmesi, önlenmesi ve eğer alloimmünizasyon gelişmişse takibi, gerekirse tedavisi gözden geçirilecektir.

RH (CDE) SİSTEMİ

Rh (rhesus) kan grubu beş majör antijen olan D, C, c, E ve e antijenlerini üretir. d antijeni vücutta hiçbir zaman bulunamamıştır. Rh pozitif olan bireylerin eritrositlerinde sıklıkla D antijeni bulunur. Rh sistemi içinde 50'den fazla antijen bulunur fakat en çok antikor üreten antijenler D, C, c, E ve e antijenleridir. RhD negatif bir gebeye profaktik anti-D immün globülin yapılması diğer Rh antijenlerinden (C,c,E,e) kaynaklanan alloimmünizasyonu engelleyemeyecektir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Esenyurt Üniversitesi, salimsezer@gmail.com

Rh negatif sıklığı toplumlara ve ırklara göre belirgin farklılıklar gösterir (1,2). RhD antijeninden kaynaklanan alloimmünizasyonun gebelerdeki sıklığı %0,5-0.9 aralığındadır (3,4). Anti-D immünglobulin profilaksisi olmadan, Rh negatif bir gebe ABO uyumluluğu olan Rh pozitif bir fetüs doğursa alloimmünizasyon olasılığı %16'dır (5), fakat ABO uyumsuzluğu varsa bu risk yaklaşık %2'dir (6). Bunun nedeni ABO uyumsuzluğu nedeniyle eritrositler yıkılacağı için alloimmünizasyon olasılığının azalmasıdır.

Fetomaternal kanamalarda anne dolaşımına geçen Rh pozitif eritrositler anede alloimmünizasyona ve antikor oluşumuna neden olur. Ovülasyon yaşına göre gebeliğin 38. gününde eritrosit hücre membranında D antijeninin eksprese edildiği gösterilmiştir (7). Bu adet tarihine göre 52. güne yani 7 hafta 3 günlük gebeliğe denk gelmektedir. Bu haftalardan önceki gebelik kanamaları ve abortusun sensitizasyona neden olması beklenmez. Fetomaternal kanama iatrojenik (amniyosentez, kordosentez vb.) olabileceği gibi spontan olarak veya travma nedeniyle de gelişebilir ve bu nedenler Tablo 1 de özetlenmiştir. Ayrıca hiçbir neden olmadan da idiopatik fetomaternal kanama gelişebilir.

Fetomaternal kanama dışında öyküsünde intravenöz ilaç kullanımı olan anne adaylarında alloimmünizasyon riski yüksek bulunmuştur (8). Bunun sebebinin Rh pozitif kan ile kontamine enjeksiyon kullanımı olabileceği ileri sürülmüştür.

Tablo 1. Fetomaternal kanama nedenleri

| |
|--------------------------------|
| Doğum eylemi |
| İndüklenmiş abortus |
| Spontan abortus |
| Ektopik gebelik |
| Parsiyel molar gebelik |
| Koryonik villüs örnekleme |
| Kordosentez |
| Fetoskopi |
| Amniyosentez |
| Eksternal sefalik versiyon |
| Abruptio placenta |
| Antenatal kanama |
| Maternal abdominal travma |
| Plasentanın manuel çıkarılması |

En sık görülen D dışı antikorlar Lewis ve I antikorlarıdır. Çoğu diğer soğuk aglütininler gibi bunlar da eritroblastosis fetalise neden olmazlar çünkü bunlar

IgM tipindedir ve fetüs ve yenidoğanın eritrositlerinde zayıf olarak eksprese edilirler. Tam tersine Kell antikoru (anti-K) eritroblastosis fetalis'e neden olur. Kell alloimmünizasyonu çoğunlukla daha önce yapılan transfüzyonlardan kaynaklanmaktadır çünkü transfüzyon öncesi yapılan cross-match işleminde Kell komponenti dikkate alınmaz (9). Kell sensitizasyonu, RhD ve diğer antijenlerle gelişen sensitizasyona göre daha ağır seyredebilir çünkü anti-Kell antikoru kemik iliğindeki eritrosit öncül hücrelerine doğrudan saldırarak anemiye karşı gelişen hemopoetik yanıtı önlemektedir. Dolayısıyla daha az sayıda eritrosit üretilir ve hemoliz de daha az olur. Bu sebeple ağır anemi olmasına rağmen aneminin seviyesi annenin anti-Kell titreleri ve amniyotik sıvıdaki bilirubin düzeylerine bakılarak tahmin edilemez. Kell sensitizasyonu için 1:8 gibi daha düşük bir titre kullanmak mantıklı bir seçenektir.

ALLOİMMÜNİZASYON TANISI

Doğum öncesi izlemde anne kan grubu ve anne serumundaki serbest antikolar indirek Coombs testi ile rutin olarak taranmalıdır. Eğer sonuç pozitif olarak gelirse spesifik antikolar ile immünglobulin alt tipleri IgG ya da IgM olarak belirlenir ve antikor titresi ölçülür. IgM antikoru plasentayı geçemediği için önemsizdir. Anlamli fetal aneminin gelişebilmesi için yeterli olan antikor titresi kritik titredir ve kritik titre her antikor için farklı olabilir. Anti-D antikoru için kritik titre 1:16 iken Kell sensitizasyonunda 1:8 dir. Örneğin anti-D için titrenin 1:16 ve üzerinde olması hemolitik hastalık gelişme olasılığını gösterir ve yakın takip etmek gerekir.

İlk antenatal taramada maternal serumda antikor saptanmazsa 28. Gebelik haftasında antikor taraması tekrarlanmalıdır (10). Son birkaç hafta içinde anti-D immünglobulin uygulanan gebelerde anti-D antikor taraması pozitif çıkacaktır. Bu durumda titrasyon bakılmalı ve 1:4 e kadar olan titrasyonlar normal kabul edilir. Eğer daha yüksek titrasyonlar varsa bu bize anti alloimmünizasyonunu gösterir.

GEBELİKTE ALLOİMMÜNİZASYONUN YÖNETİMİ

İlk gebelikte Rh alloimmünizasyonu varsa anti-D titreleri genellikle düşüktür ve ağır anemi gelişmeyebilir veya geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterde anemi gelişir. Etkilenen annenin daha sonraki gebeliklerinde fetal anemi daha ağırdır ve daha erken gebelik haftalarında anemi oluşma eğilimi vardır.

İmmünize olmuş annenin fetüsünün kan grubu RhD negatif ise, başka non-RhD antikoru da yoksa fetüs alloimmünizasyondan etkilenmeyecektir ve fetal monitörizasyon ve ileri incelemeye gerek yoktur. Dolayısıyla fetüsün RhD tipinin

öncelikle belirlenmesi gerekir. Bunun için biyolojik babanın RhD durumunu bilmek gerekir. Baba RhD negatif ise fetüsün etkilenmesi beklenmez. Baba negatif ise annenin alloimmünizasyonu transfüzyon öyküsü gibi başka nedenlerden kaynaklanabilir.

Biyolojik baba RhD pozitif iken bu pozitiflik heterozigot veya homozigot olabilir. Bu zigosite kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile belirlenebilir (11). Eğer baba homozigotsa fetüs kesin RhD pozitifdir. Bu durumda fetüsün etkilenme riski mevcuttur ve gebelik takibi buna göre yapılmalıdır. Baba % 40 ihtimal ile heterozigot çıkacak ve baba heterozigotsa fetüsün RhD pozitif olma ve etkilenme ihtimali % 50'dir. Bu durumda fetal RhD'nin pozitif olup olmadığını araştırmak gerekir. Biyolojik babanın kesin olarak bilinmediği durumlarda da fetal antijen tipleme yapılmalıdır.

Fetal RhD tanısı: Fetal kan grubunun belirlenmesi amacıyla geleneksel olarak amniyosentez yapılır. Kromozom analizinde kültüre edilip incelenen amniyositler kan grubu grubu tayini yapılırken kültür yapılmadan doğrudan PCR ile değerlendirilir. Amniyosentez yerine koryon villus örnekleme fetomaternal kanamayı daha da arttıracığı veya var olan alloimmünizasyonu kötüleştirebileceği için önerilmez. Aynı sebeple transplasental amniyosentezden de kaçınılmalıdır.

Fetal DNA (cell-free DNA) ile RhD tayini son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Non-invaziv olan bu test ile gebeliğin 10. haftasından itibaren fetal kan grubu ve RhD tayini % 99-100 doğrulukla yapılabilir (12). Avrupa'nın bazı bölgelerin RhD negatif olan gebelerde cell-Free DNA ile fetal RhD tayini rutin olarak yapılmaktadır. Bunun amacı indirec Coombs testi pozitif olan bir gebenin fetüsü RhD negatif ise fetal anemi açısından takibin gerekli olmadığını belirlemektir. Ayrıca indirec Coombs testi negatif iken fetal RhD de negatif gelirse Anti-D immünglobulin profilaksisi yapmaya gerek kalmayacaktır.

Indirect Coombs testi pozitif ve fetüs RhD pozitif ise fetüs anemi riski altındadır. Anti-D titreleri kritik seviyenin altında ve sabit ise aylık bakılmalıdır. Eğer titre artıyorsa 2 haftada bir tekrarı gerekir. Kritik seviyenin altındaki bir titerde fetüsta hafif veya orta şiddete anemi olabilir fakat ciddi anemi beklenmez. Titre kritik seviyeye ulaşırsa veya aşarsa fetüs ciddi anemi riski altındadır. Birçok enstitü kritik seviyeyi 1:16-1:32 kabul etmektedir. Bu maternal titreler tarama testleridir, ağır anemi tanısı koydurmazlar. Titre takiplerinde kritik seviye aşılsa tekrar tekrar titre bakmaya gerek yoktur.

Fetomaternal kanama: Travma, augmentte doğum, plasenta patolojileri ve vasa previa gibi durumlarda fetomaternal kanama fazla olabilir ancak olguların % 80'inde neden belirlenemez. Belirgin kanama varlığında en sık görülen şikayet

fetal hareketlerin az olmasıdır. Sinüzoidal kalp atım hızı paterni de görülebilir ve acil olarak değerlendirmek gerekir. Fetomaternal kanama kuşkusu varlığında MCA pik sistolik akımın artması veya hidrops olması durumunda hızlıca fetal transfüzyon yapılmalı veya doğum planlanmalıdır. Fetüs alloimmünizasyondan dolayı yavaş gelişen bir anemiyi, fetomaternal kanamaya bağlı akut anemiye göre daha iyi tolere eder. Kronik anemide fetal ölüm gerçekleşmeden hemen öncesine kadar anormal fetal kalp atım hızı paterni izlenmez. Fakat akut kanama fetüs tarafında kötü tolere edilir ve serebral hipoperfüzyon, iskemi ve enfarkt nedeniyle fetal nörolojik hasara yol açabilir.

Fetal anemi tanısı:Fetal aneminin beirlenmesinde MCA-PSV ölçümü non invaziv olması ve yüksek doğruluk oranları ile amniyosentezin yerini almıştır. Mari G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MCA-PSV 1.5 MoM üzerinde alındığında orta ve ağır anemiyi % 100 duyarlılıkla öngörmüştür (13). MCA-PSV seri olarak ölçülmeli, deneyimli kişiler tarafından yapılmalı, fetüsün pozisyonu uygun olmalı ve inceleme sırasında hareketsiz olmalıdır. Ölçüm intervali haftada veya iki haftada bir olmalıdır (13). Eğer MCA- PSV 1-1.5 MoM aralığında ise haftalık MCA Doppleri önerilir.

MCA Doppleri takibi genelde 20. gebelik haftasından sonra başlatılır çünkü özellikle annenin sensitize olduğu ilk gebelikte 20. haftadan önce ağır anemi gelişmesi beklenmez ve ayrıca fetal kan örnekleme ve transfüzyon yapmak zordur.

Doppler incelemelerinde MCA-PSV 1.5 MoM'un altındaysa 32. gebelik haftasından sonra haftalık takip ve 37+0 ve 38+6 haftalarda doğumun planlanması önerilir (14). Eğer 1.5 MoM'un üzerinde ise kordosentez ile fetal hemogloblin değerlerinin belirlenmesi gerekir. Kordosentez yapılırken anemi çıkma olasılığı çok yüksek olduğu için öncesinde fetal kan transfüzyonu yapılmış gibi hazırlık yaptıktan sonra kordosentez yapılmalıdır. % 30'un altındaki hematokrit değeri fetal transfüzyon için sınır değeri olarak alınabilir (15). Hidrops geliştiğinde hematokrit genellikle %15 ve altında izlenir. Hidropik olmayan fetusta hedef hematokrit değeri %40-50 aralığıdır.

Fetal transfüzyon hazırlığı:Fetal transfüzyon öncesinde olası iğne hasarından sakınmak için paralitik etkisi olan vekuronyum fetüse verilebilir. Fetüse volüm yüklenmesini önlemek için hematokrit değeri yaklaşık % 80 olacak şekilde konstante edilmiş eritrosit süspansiyonu hazırlanır. Hazırlanan kanın grubu, O RhD negatif, sitomegalovirüs negatif, ışınlanmış ve lökositten fakir olmalıdır.

Fetal transfüzyon sıklığı:İlk transfüzyonu yapılan fetüsün takibinde fetüsün transfüzyon öncesi anemi seviyesi ve hidrops olup olmaması önemlidir. Hidropik ve ağır anemisi olan fetüslere ilk transfüzyonda daha az kan verilir ve 2 gün sonra

tekrar planlanır. MCA-PSV'nin fetal transfüzyondan sonra ciddi anemiye saptamada duyarlılığı azalmaktadır ve güvenilir olmayabilir(16). Eğer ağır anemi yoksa ikinci transfüzyon 10 gün, üçüncü iki hafta sonra ve daha sonraki transfüzyonlar üç haftada bir planlanır (17). Transfüzyon sonrası hematokrit günde yaklaşık %1 azalır. Hidropik olan fetüslarda hematokrit daha hızlı azalabilir.

Transfüzyon zamanlaması:Fetal transfüzyon genellikle 18-35. gebelik haftaları arasında sınırlandırılmıştır. 18 gebelik haftasından önce fetüsün çok küçük olması ve dolayısıyla transfüzyon yapılan umbilikal venin küçük olması teknik olarak transfüzyonu zorlaştırmaktadır. Önceki gebeliğinde fetusta erken başlayan anemi varsa mevcut gebelikte de aynı risk mevcuttur. Bu gruptaki hastalar intravenöz immünglobulin G (IVIG) tedavisinden fayda görebilir. Bu grup hastalarda yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada 13. gebelik haftasından önce haftalık IVIG tedavisi verilen hastalarda önceki gebelikle kıyaslandığında ciddi fetal anemi 25 gün daha geç gelişmiştir (18). 35. gebelik haftasından sonra ise intrauterin transfüzyonun doğumdan daha riskli olduğu kabul edilir. Eğer 35. gebelik haftasında sonra MCA-PSV 1.5 MoM'dan büyükse doğum planlanmalıdır.

Transfüzyon komplikasyonlar:Fetal transfüzyon işlemine bağlı komplikasyonlar % 9 oranında bildirilmiştir (19). İşleme bağlı fetal ölüm %3, neonatal ölüm % 2, sezaryen ile acil doğum ihtiyacı %6, enfeksiyon %1 oranında izlenmiştir. Bu risklerden dolayı tedaviden vazgeçilmemelidir çünkü intrauterin transfüzyon risk altındaki fetüslarda hayat kurtarıcıdır.

Transfüzyon sonuçları:Fetal transfüzyon sonrası toplam sağ kalım % 90 civarındadır . 20. Gebelik haftasından önce transfüzyon ihtiyacı olanlarda sağkalım oranları daha düşük olmakla beraber deneyimli merkezlerde %75-80 aralığındadır (18). Hidropslu fetüslerde transfüzyon sonrası hidrops düzelirse sağ kalım oranları % 95 ten fazladır fakat hidrops persiste ederse sağkalım oranları % 40'ın altına immektedir.

RH D ALLOİMMÜNİZASYONU PROFLAKSİSİ

Anti-D immünglobulin preparatları yüksek titreli anti-D antikörleri içeren insan plazmasından elde edilir. Anti-D immünglobulinin yarılanma ömrü intramüsküler ve intravenöz formlarında benzerdir ve yaklaşık 24 gündür ve hastaya uygulandığında kısa sürede serum pik seviyelerine ulaşır. Standart anti-D immünglobulin dozu 300 mikrogram veya 1500 uluslararası üniteler (IU) ve 30 mL fetal kan veya 15 mL eritrosit hacmine kadar olan fetal kanamadan korur.

Gebelerin sadece %1 kadarında fetomaternal kanama 30 mL'yi geçebilir(20). Abdominal travma, ablatis plasenta, intrauterin manüplasyon, çoğul gebelik ve

plasenta previa gibi 30 mL'den daha fazla hemoraji olasılığı olan durumlarda rutin kullanılan 300 mikrogram anti-D dozu bu vakaların yaklaşık yarısında yetersiz kalacaktır. Bu durumda Kleihauer-Betke testiyle fazla olan fetomaternal hemoraji miktarı tespit edilebilir ve ona göre anti-D dozu ayarlanabilir.

Alloimmünizasyon vakalarının yaklaşık % 90'ı doğum sırasındaki fetomaternal kanamadan kaynaklanır. Bu yüzden risk altındaki gebelerde doğumu takiben 72 saat içinde anti-D immünglobulin uygulanmalıdır. Doğum sonrası yanlışlıkla bir şekilde yapılamamışsa ilk 28 güne kadar koruma sağlayabileceğinden farke dilince hemen yapılmalıdır. Doğum sonrası Ayrıca 28. gebelik haftasında rutin uygulanması son trimester alloimmünizasyonu yaklaşık olarak %2'den %0.1'e düşürür

Anti-D immünglobulin yapılması endikasyonu ile ilgili bir kuşku varsa yapılmalıdır. Gereksiz yere uygulanan anti-D'nin bir zararı yokken, uygulanmaması ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilir.

Anti-D immünglobulin uygulandıktan sonra 1:1 ile 1:4 arası zayıf pozitif indirek Coombs titresi birkaç hafta boyunca izlenebilir. Bu sürenin 180 güne kadar uzayabileceği raporlanmıştır (21). Bunu alloimmünizasyon gelişimi ile karıştırmak gerekir. Gebeliğin 28. haftasında rutin anti-D yapılan gebelerin %15-20'sinde termde düşük antikor titresi izlenir. Persiste eden bu antikorlar plasentayı geçebilir ve yenidoğanda zayıf indirek Coombs testi pozitifliği izlenebilir. Bu şekilde fetüste oluşan pasif immünizasyon fetal veya neonatal hemolize yol açmaz.

SONUÇ

İlk antenatal vizitte Rh tayini yapılmalı ve indirek Coombs testi ile antikor taraması yapılmalıdır. Tarama 28. haftada ve doğumda tekrarlanmalıdır. Anne serumunda indirek Coombs testi ile anti-D antikorunun tespiti ile alloimmünizasyon tanısı konur. İndirek Coombs testi pozitif ise titre bakılıp pozitifliğin derecesi belirlenir. Titre 1:16 ve üzerinde ise fetüsün etkilenme olasılığı artar ve Doppler ile MCA-PSV takibi yapılarak fetal aneminin gelişip gelişmediği takip belirlenir. MCA-PSV 1.5 MoM ve üzerinde ise fetal anemi tanısı konur ve intauterin fetal kan transfüzyonu planlanır. Fetal anemi gebeliğin 35. haftasından sonra tespit edilmişse doğum planlanır.

Anti-D immünglobulinin keşfedilip kullanıma girmesiyle alloimmünizasyon ileri derecede azalmış, bu konuda devrim niteliğinde olan bu gelişmelerle birçok anne-baba sağlıklı çocuk sahibi olabilmıştır.

KAYNAKLAR

1. Singleton, B. K., Green, C. A., Avent, N. D., Martin, P. G., et al. (2000). The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 95(1), 12-18.
2. Van der Schoot, C. E., Tax, G. M., Rijnders, R. J., et al. (2003). Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed. *Transfusion medicine reviews*, 17(1), 31-44.
3. Howard, H., Martlew, V., McFadyen, I., et al. (1998). Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 78(1), F62-F66.
4. Koelewijn, J. M., Vrijkotte, T. G. M., Van Der Schoot, C. E., et al. (2008). Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*, 48(5), 941-952.
5. Bowman, J. M. (1985). Controversies in Rh prophylaxis: Who needs Rh immune globulin and when should it be given?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 151(3), 289-294.
6. Bowman, J. (2006). Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. *Best Practice & research. Clinical Hematology*, 19(1), 27-34.
7. Bergström, H., Nilsson, L. Å., Nilsson, L., & Ryttinger, L. (1967). Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 99(1), 130-133.
8. Lappen, J. R., Stark, S., Gibson, K. S., et al. (2016). Intravenous drug use is associated with allo-immunization in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(3), 344-e1.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2006). Management of alloimmunization during pregnancy. *ACOG practice bulletin*, 75.
10. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):e82.
11. Pirelli, K. J., Pietz, B. C., Johnson, S. T., et al. (2010). Molecular determination of RHD zygosity: predicting risk of hemolytic disease of the fetus and newborn related to anti-D. *Prenatal diagnosis*, 30(12-13), 1207-1212.
12. Tynan, J. A., Angkachatchai, V., Ehrlich, M., et al. (2011). Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(3), 251-e1.
13. Mari, G., Deter, R. L., Carpenter, R. L., et al. 2000). Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New England Journal of Medicine*, 342(1), 9-14.
- 14-Mari, G., Norton, M. E., Stone, J., et al. (2015). Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline# 8: the fetus at risk for anemia–diagnosis and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(6), 697-710.
15. Moise Jr, K. J. (2008). Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 112(1), 164-176.
16. Scheier, M., Hernandez-Andrade, E., Fonseca, E. B., et al. (2006). Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *American journal of obstetrics and gynecology*, 195(6), 1550-1556.
17. Moise Jr, K. J., & Argoti, P. S. (2012). Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 120(5), 1132-1139.
18. Zwiers, C., van der Bom, J. G., van Kamp, I. L., et al. (2018). Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(3), 291-e1.
19. Lindenburg, I. T. M., Van Kamp, I. L., Van Zwet, E. W., et al. (2013). Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(7), 847-852.
20. Ness, P. M., Baldwin, M. L., & Niebyl, J. R. (1987). Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*, 156(1), 154-158.
21. Lee, D., Contreras, M., Robson, S. C., et al. (1999). Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Transfusion Medicine (Oxford, England)*, 9(1), 93-97.