

Gebelikte RH ve ABO Kan Grup Uyuşmazlıkları

Dr. Güler BAĞBOZAN (1)

ÖZET

Anne kan grup uyuşmazlıkları fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığının patogenezi kesin olarak tanınmıştır. RH immunizasyonuna karşı koruyucu bir yöntem geliştirilmiş ve pratik uygulamaya girmiştir. Böylece fetusun ve yeni doğanın ciddi hemolitik hastalığı artık sık görülmemektedir. Bu makale bu konu hakkında ve modern izlemi yöntemi hakkında bilgi vermektedir.

Anahtar Kelimeler : *İndirekt coombs test, Kleihauer-Betke testi, anti-RH (D) gammaglobulin spektrofotometri, hemolitik anemi, hidrops fetalis, intrauterin kan transfüzyonu.*

SUMMARY

Blood group immunization in pregnancy.

The pathogenesis of maternal blood group immunization and of hemolytic disease of the fetus and newborn have been defined accurately nowadays. A method of preventing Rh immunization has been developed and put into practice. Thus severe hemolytic disease of the fetus and newborn isn't common any more. This article inform about this matter and modern management method.

Key Word: *Indirect coombs test, Kleihauer-Betke test, anti-Rh (D) gammaglobulin, spektrofotometri, hemolytic anemia, hidrops fetalis, intrauterin transfusion.*

Gebelikte kan uyuşmazlığı hekimler için son on yılda profilaksinin yaygın uygulanımı ile büyük sorunlar yaratan bir olgu olmaktan çıkmıştır. Kan uyuşmazlığıyla ilgili eritroblastozis fetalise artık nadir rastlanılmaktadır. Tıpta böyle nadir rastlanırlar durumlar, ilgili bilgi ve deneyimin giderek azalmasına neden olabilmektedir. Hastalıkla karşılaşılınca yapılacak uygulamalarda bocalamalar görülür. Bu nedenle bu yazı ile konu hatırlatılmak istenmiştir.

PATOGENEZ

Eritrositlerin üzerinde bugüne kadar tespit edilmiş 250 antijen vardır (Tablo 1). Bu antijenlerden en önemlisi 1941 yılında Levine tarafından tanımlanmış olan Rh faktörüdür. Kan uyuşmazlığında görülen klinik tablonun en sık rastlanan sorumlusudur. Rh kan grup faktörü üç allel gen çiftiyle oluşur. C/c, D/d, E/e. Rh(-) veya Rh(+) olarak yapılan tanımlama D geniyle ilgilidir. D geni dominanttır. Rh(+) insanlar ya homozigot DD veya heterozigot Dd dirler. Rh(-) olanların genotipi ise dd'dir. İnsanların % 85 Rh(+) olarak tanımlanırlar. % 15'i ise eritrositlerinde bu antijen ol-

madığından Rh(-) dirler (1). Rh(-) bir insana eğer Rh(+) kan verilirse bu antijene karşı antikor oluşacaktır.

Kan grubu Rh(-) bir kadının eş Rh(+) ise ya homozigot DD veya heterozigot Dd taşıyacaktır. Bebek birinci durumda %100 D geni alacak ikinci durumda %50 D geni alarak baba gibi Rh D (+) olacaktır. Fetusun eritrositleri anne dolaşımına geçtiğinde annede antikor yapımı başlayacaktır. Oluşacak antikor miktarı anne dolaşımına geçen fetusa ait kan miktarıyla orantılıdır.

İmmunizasyon riski: Spontan düşükte % 3,5, İnduced abortionda %5,5, doğuma kadar primpar bir gebenin gebeliği süresince % 1-2, tekrarlanan term gebeliklerde % 14-17, amniosentezde % 1-3, dış gebelikte % 1 den az, yanlış kan trasfüzyonunda % 90-95 dir. Koryon villus biopsisindeki risk henüz bilinmiyor. Genetik amniosentezden daha fazla olması muhtemeldir (2,3,4).

Anne dolaşımına geçen fetusa ait 0.25ml lik bir kan bu cevabı oluşturmak için yeterlidir (2). Annede oluşan bu antikorlar fetal dolaşıma geçtiğinde, antikorun miktarı derecesinde hemolize neden olacaktır. Fetus bu hemolizle gelişen anemiyle savaşmak için eritropoezi artıracaktır. Bu nedenle bununla ilgili olan karaciğer ve dalakta büyüme meydana gelecektir. Ultrasonografide bu sebeple karın çevresi büyük bulunacaktır. Yine aneminin ciddiyetiyle ilişkili ola-

(1) SSK İstanbul Hastanesi 1. Kadın Doğum Kliniği
Şef Yardımcısı

rak kalb yetmezliği oluşacaktır. Perikardda oluşan efüzyon miyokard kontraktilesini bozacak kalb atım volumü düşecektir. Kalb yetmezliği ile birlikte, batin içinde asit oluşumu, hidrotoraks ve hidrops gelişecektir. Cilt altında ödem gelişecek ve ilk kez fetal scalpte görülecektir. Son yıllarda yapılan ultrasonografik çalışmalarda kalb yetmezliğinin ilk bulgusunun umbilikal vende genişleme olduğu belirtilmektedir. Umbilikal ven çap ölçümü ya venin ligamentum falciforme ile çaprazlaştığı yerden ya karaciğere hemen girdiği yerden ya da serbest bir kordon lupundan yapılmaktadır (5).

Ayrıca plasentanın kalınlığı da yine ultrasonografide kullanılan kriterlerden biridir ve 50 mm den kalın olması ve buzlu cam görüntüsü uyarıcı olmaktadır (6,7). Beraberinde polihidroamniosta bulunabilir. Perikardda efüzyon yine erken belirtilerden biridir. Kalb çevresinin göğüs çevresine oranı da kalb yetmezliği araştırılmasında kullanılır (7,8). Ultrasonografik izlemde veya annenin fetal hareket kayıtlarında fetal hareketin azalması yine fetusun kötü durumunda olduğunun göstergesidir (7). Kardiyotokografik kayıtlarda sinusoidal ritim Rh uyuşmazlığına bağlanır (2). Fetus EKG sinde uzamış QRS kompleksi fetal anemi ve ölümlle ilişkilidir (9). Bütün bu bulgular ağır hastalık tablosunda görülmektedir. Hafif ve orta derece aneminin tespitini sağlamamaktadır.

Hastalık tablosu ilk gebeliklerde geçmişte başka bir nedenle immunizasyon yoksa görülmemektedir. Primpar bir hastada gebelik boyunca gelişecek immunizasyon en fazla son trimestrede oluşur. Antijenle ilk karşılaşmada oluşacak immunglobulin, M cinsindedir ve plasentayı geçemez. Kısa bir süre sonra plasentayı geçebilen immunglobulin, G cinsinden antikorlar oluşur (1,2,10). Fetal dolaşımından anne dolaşımına karışma en fazla doğum eylemi sırasında gelişir ve postpartum dönemde antikorlar en yüksek düzeydedir. Dolayısıyla ilk karşılaşmanın olduğu gebeliği takibeden gebeliklerde hastalık belirgin olacaktır. Diğer hamilelikte tekrarlanan bir antijenle karşılaşma durumunda antikor yapımı çok hızlı ve fazla miktarda olacaktır. Immunglobulin G tipindeki bu antikorların bebeğe geçişi hemolizi başlatacaktır (10).

KORUNMA

1963 de Clarke anti-Rh (D) gammaglobulinle korunmayı bularak 1963 de 10000 doğumda 15 ölümden 1983 de 10000 0.54 ölüme ulaşılmasını sağlamıştır (11). Her gebe kadında ABO ve Rh tayini ek olarak indirekt Coombs testi yapılması gerektiği prensibi benimsenmiştir. İndirekt Coombs testi immunglobulinlerin tayini içindir, Rh için spesifik değildir.

Rh (-) ve Indirect Coombs testi (-) olan annede bu test 24, 34, 36 ıncı haftalarda tekrarlanmalıdır. Anti D gammaglobulin eğer bebek Rh (+) se doğumdan sonra 72 saat içinde yapılmalıdır. Bazı çalışmacılar

36 saat içinde yapılmasını önerirken 21-28 inci güne kadar yapılabileceğini önerenler de vardır (11). Fakat düşünülmelidir ki ne kadar kısa sürede yapılırsa o kadar etkili olacaktır. Spontan düşük, uyarılmış düşük, dış gebelik, amniosentez, 28 inci gebelik haftası profilaksisi, erken doğum, term doğum için 300 ugr, koryon villus biopsisi sonrası 50 ugr, büyük oranda transplasentar hemoraji beklenen olaylarda ve yanlış kan kullanılmasında daha büyük miktarlarda önerilir (2,10). 20 inci haftaya kadar olan gebeliklerde 250 ugr daha sonraki haftalar için 500 ugr önerenler de vardır (12). Transplasentar hemoraji gelişen vakaların % 60 ında anne dolaşımındaki fetal kan miktarı 0.1 ml den azdır. % 1 den azında 5 ml den daha fazladır (10). 300 ugr dozundaki anti D gammaglobulin 30 ml fetal kanın taşıdığı antijeni nötralize eder (2).

Büyük oranda transplasentar hemoraji beklenen durumlar antepartum kanamalar, gebelik toksemisi, sezaryen, plasentanın elle ayrılması, eksternal ve internal versiyondur. Eğer büyük miktarda transplasentar kanamadan şüphelenilirse KleihauerBetke testi yapılır. Bu testin prensipi anneden alınan kanın sitrik fosfat tampon solusyonuyla muamelesinde erişkin eritrositlerindeki hemoglobinin uzaklaşmasına rağmen, fetal hemoglobinin etkilenmeyip mikroskop altında yapılan incelemede koyu belirgin hücreler şeklinde fetal eritrositler görülmesidir (1,2,10,11). Bu test çeşitli modifikasyonları olmakla birlikte 100hp mikroskop sahasındaki fetal eritrosit sayısı ifade edilir. Her 30 ml lik fetal kan için 300 ugr anti D immunglobulin i.m. verilir. Testin sorunları gebe kadınların %2-6 sında kendi eritrositlerinde de fetal Hb olması ve talessemia da yanlış pozitif sonuçlar verebilmesidir (1).

Profilakside diğer bir uygulama protokolü ise ilk hasta visitinde yapılan ve negatif sonuçlanan testlerden sonra 28 inci haftada indirect Coombs testi tekrarlanır eğer antikor tespit edilmezse 300 ugr veya bazı çalışmacılara göre 500 ugr anti-D immunglobulin yapılır (1,2,11). Doğumdan sonra ise:

a) Doğumda anneye anti D (Rh) titrasyonu yapılır. Eğer 1/4 veya daha üstünde titrasyon saptanırsa hasta etkin olarak immunizedir ve anti-D immunglobulin yapılmaz. Daha düşük seviyelerde ise kullanılan ilaçla ilgilidir ve anti-D immunglobulin yapılır.

b) Kordon kanından Kan grubu, Rh tayini ve direct Coombs testi yapılır. Eğer bebek Rh pozitifse 300 ugr anti-D immunglobulin i.m. yapılır (2).

Bu kullanım protokolünün amacı gebelikte % 1-2 oranında gelişebilecek immunizasyonu da önlemektir.

İMMUNİZE GEBELERİN İZLEMİ

Eğer anneye antenatal yapılan indirekt Coombs testi pozitif ise kantitatif tayin yapılır ve 4'er hafta aralarla tekrarlanır. 4.0 ug/ml veya üstü değerler çocukta hemoliz ve anemi gelişebileceğini gösterir. Tek-

rarlanan testlerde titrasyonda yükselme gösteren gebelerde fetustaki hemoliz ve aneminin derecesinin tayini gereklidir.

Bu amaçla yapılan işlemler amniosentez ve fetal kan örneği alınmasıdır. Amniosentezle amnion sıvısındaki hemoliz nedeniyle artmış bilirubinoidler araştırılır. İşleme başlamadan önce yapılan ultrasonografi ile plasentanın lokalizasyonu tayin edilir. Plasentanın yaralanmasından böylece kaçınılarak immünizasyonu artırmadan ve komplikasyonlara neden olmadan işlem gerçekleştirilir. Alınan mayi güneş ışığı görmekten incelemeye alınır. Amnion mayisinin spektrofotometri ile 350-550 nm arası değişik dalga boylarında yapılan ölçümlerde normalde düz bir eğri elde edilir. Hemolitik bebekte amnion sıvısına karışan pigment maddeleri 450 nm da yapılan ölçümlerde optik densitede bu linear çizgiden sapma görülmesine neden olur. Bu sapma Liley'in 1961 de oluşturduğu grafikte değerlendirilir. Amniosentez uygulaması için seçilecek zaman eğer daha önceki gebeliklerde hastalık hikayesi yoksa ve antikor titreleri daha erken yapılmasını gerektirmiyorsa 28 ve 29 uncu haftalardır (2). Testin tekrarı 1-3 hafta arayla yapılır. 450 nm da optik dansitede sapmanın oluşturduğu eğrinin seyri izlenir. Eğer düşme eğilimindeyse doğum için 38 inci haftaya kadar beklenir (1,2,10). Yükselme gözleniyorsa veya aynı seviyede seyrediyorsa fetusun maturasyonuna göre davranılır. 23-31 hafta arası intra uterin transfüzyon yapılarak zaman kazanılır. 31 haftadan sonra akciğer maturasyonunu belirlemek için amnion sıvısı alınır ve L/S oranı bakılır. Akciğer maturasyonu gelişmişse gebelik erken sonlandırılır (1,2,10). Optik dansitede sapma oranı 31 haftadan sonra artış gösterirse L/S oranı göz önüne alınarak gebelik erken sonlandırılır (1,2,10).

Amniosentez sonuçları hemolizin varlığını ve ciddiyetini göstermesine rağmen eritropoetik cevap ve Hct hakkında bilgi edinmemizi sağlamaz. Bu sebeple 1983'den bu yana birincil olarak fetal kan alma yöntemleri kullanıma girmiştir. Bu ya fetoskopi veya USG yardımıyla yapılır. Yine en az komplikasyon yaratan invaziv yöntemlerin daha çok tercih edilir olunmaya başlanması nedeniyle USG yardımıyla yapılan örneklemeler yaygın kullanılmaktadır. Örnek alımı için genelde seçilen yer kordonun plasentaya girdiği yerdir. Komplikasyonları:

- 1) Annede antikor düzeylerinde artışa neden olabilmesi
- 2) Fetal bradikardi
- 3) Örnek almada yetersizlikler
- 4) Kordonda konstriksiyon
- 5) Kanamalar'dır (12).

26'ncı gebelik haftasından önce hematokritin % 25'in, 26'ncı haftadan sonra ise %30'un altında olması fetal anemi için kriter olarak alınmaktadır (11).

Anemik bebeğe intrauterin kan transfüzyonu yapılmaktadır. Bunun için 0 Rh (-) irradiye, CMV (-), hemoliz (-) santrifüje edilmiş lökositleri ayrılmış Hb konsantrasyonu 24 gr/dl olan kan kullanılır. Miktarı gebelik haftasına göre değişir. 28'in haftada 80 ml, 34-36'nci haftalarda 120-140 ml kullanılır (11,13,14). Transfüzyon intraperitoneal, intravas küler veya ventrikül içine verilebilir. En sık kullanım kord damarlarıyla intravasküler yoldur. 2-3 hafta arayla tekrarlanır (11, 13,14,15). Böylece akciğer maturasyonu beklenirken fetusun intrauterin tedaviside yapılır.

DOĞUM VE YENİ DOĞANIN İZLEMİ

Rh uyumsuzluğu olan bebeklerin doğumu için izlenecek yol şunlardır:

36 haftanın ötesinde hafif hastalığı olanlarda provakasyonla travay başlatılır. Kardiyografi FHR takibi yapılır. Bir patoloji saptanırsa cesarean yoksa vajinal yolla normal doğum gerçekleştirilir.

34-35 haftalar arasında serviksin şartlarına göre vajinal veya abdominal doğum seçilir. 34'inci haftanın altındaki ve hastalıktan daha ciddi düzeylerde etkilenmiş bebeklerde sezaryen tercih edilir (1,2,10). Yeni doğanda kordon kanı alınarak ABO ve Rh tayini, Coob testi, Hb, bilirubin tayini yapılır. Hemoglobin ve bilirubin tayinleri ilk 36-48 saatte erken kan değişimine gidilir. Verilen kan miktarı 170 ml/kg'dır. Böylece kanın % 90'ını değiştirerek B nin % 30'u temizlenmiş ve sensitize alyuvarlar uzaklaştırılmış olur.

Bilirubin takipleriyle kern ikterusa neden olacak seviyelere - term gebelerde 340 umol/lt, preterm gebelerde 250umol/lt üzerine - çıkmasına izin verilmez; kan değişimleri tekrarları yapılır. Kern ikterusun en sık görüldüğü dönem ilk 24-48 saattir. Bebekte letarji, kusma, rijid opistotonus, solunum yetersizliği ve kollaps, koma ve ölüm gelişir. Yaşlıyanlarda athetozis, sinir paralizileri, zeka gelişiminde gerilik olur.

Yüksek bilirubin düzeyleri 4-7 inci günlerde tıkanma sarılıklarına da neden olabilir (1). Ek tedavi olarak veya daha düşük bilirubin düzeyli hafif vakalarda 430-470 nm luk mayi ile atılabilen bilirubine dönüşü sağlanır (1,2,10,11). Ayrıca karaciğerde bilirubin metabolizmasıyla ilgili uridine diphosphoglucuronyl transferaz enzimini aktive eden phenobarbitone günlük kilogram başına 10 mgr olarak kullanılır (1,2,10,11).

İki veya daha fazla intrauterin transfüzyon yapılmış fetuslarda bilirubin normal hipoplastik anemi nedeniyle hemoglobin düşük olabilir; bunlara kan transfüzyonu yapılır (11). Bu anemi bebek doğumundan 6 ay sonra düzelir. Karın boşluğunda asit ve hidrotoraks varsa aspire edilir (2). İntrauterin transfüzyon gerekmiş ciddi etkilenmiş bebeklerin uzun süreli izleniminde % 78'i normal, % 17'sinde küçük nörolojik bozukluklar, % 5'inde ciddi nörolojik sekeller bulunmuştur (16).

DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Gebelikte denenen tedavi yöntemlerinden biri plazmapheresisdir. Gebelik ortalarında uygulanmaya başlanır. Anne plazmasının yıkanarak antikorların temizlenmesi işlemidir. Daha önce ölü bebek doğumu hikayesi varsa ve baba homozigotsa uygulanır. Haftada 5 kez başlanarak 1 seansta 1 litre plazma yıkanır, antikor titrasyonuna göre haftada 2'ye kadar düşülür. Antikorlarda % 75 oranında düşme sağlar. Yapılan çalışmalarda hastalığın ciddiyetini azalttığı ve intrauterin transfüzyon ihtiyacını düşürdüğünü gösterenler olmakla birlikte etkinliği tartışmalıdır.

Dezavantajları hipoproteinemi, ödem, anemi, enfeksiyonlara dirençte azalma yapabilir. Enfeksiyonlara direncin düşmesi için İg G değerlerinin 2gl/l altına düşmemesine dikkat edilmelidir (17,18).

Diğer bir tedavi yöntemi ise Rh(+) kırmızı hücre stromasından hazırlanmış enteric kaplı kapsüllerin kullanımıyla immunglobulin G de düşme ve immunglobulin A ve M de yükselme yaparak plasentadan geçen immunglobulinlerin azalması sağlanır (19,20). Yine anneye verilen günlük 25-500 mgr prometazin hidroklorid ile immün baskı sağlanmaya çalışılır.

Tüm bu yöntemler halen araştırılma safhasındadır.

KORUNMA DA YETERSİZLİKLER

Yukarıda verilen işlemlerin gerektiği ağır tablolar bugün profilaksinin yaygın kullanımına rağmen hala belli bir oranda görülmektedir. Bunun nedenleri ise:

1. Anti D gammaglobulin kullanımında yetersizlik. Her ne kadar doğum sonrası 21 güne uzaması veya çift doz rejimlerinde doğum sonrası uygulamanın yapılmaması bu yetersizliğin bir nedeni olarak belirtilmektedir (2).

2. Anti D yapılmasına rağmen duyarlılığın oluşması. Bu ya daha önce gelişmiştir ya doz yetersiz kalmıştır ya da ilaç potent değildir. Anne dolaşımına geçecek kan miktarını artıran cerrahi girişimlerde Kleihauer-Betke testi kullanılarak fetal kan miktarı hesaplanıp ek anti-D yapılmasının ihmali.

3. Bilinmeyen bir uyarı. Fark edilmeyen düşüklükler, farkına varılmayan kan enjeksiyonları, kan transfüzyonları.

4. Diğer kırmızı hücre antijenlerine karşı yapılmış antikorlar Kell, Levis ve D supgrupları. Bunlardan en önemlisi Kell'dir. Rh uyuşmazlığındaki klinik tabloyu yaratabilir.

Tablo 1: Sık rastlanan kan gurubu sistemleri ve antijenleri

Sistem	Antijenler
ABO	A ₁ A ₂ BH
Rhesus	C D E c e
MNS	M N S s
P	P ₁ P ₂
Kell	Kk
Lewis	Le ^a Le ^b
Lutheran	Lu ^a Lu ^b
Duffy	Fy ^a Fy ^b
Kidd	Jk ^a Jk ^b

DİĞER KAN GRUP UYUŞMAZLIKLARI

Rh uyuşmazlığı dışında diğer önemli kan uyuşmazlığı tablolarından biri de ABO grup uyuşmazlığıdır. Gebeliklerin % 15'inde görülür (11). Bu çoğunlukla O kan grubu annelerin A veya B grup antijeni taşıyan bebek doğumlarında görülür. Genellikle ilk gebelikte rastlanır. 1/30 oranında hafif sarılık, 1/150 oranında hafif kansızlık, 1/3000 oranında ise kan transfüzyonu gerektirir (11). Şimdiye kadar bebek ölümüne neden olduğu yayınlanmamıştır. Yeni doğanın doğum sonrası daha uzun süre izlemi anne taburcu edilse bile telefonla bebekle ilgili bilgi alınmasının sürdürülmesi gerekir. Doğumun 38 haftada sonlandırılması şeklinde öneriler vardır (2).

Eritroblastosis fetalise neden olan antijenlerden biri Kell dir. Üretimine neden olduğu immunglobulin, G cinsindedir; bu nedenle fetusu etkileyebilir (1,2). Levis antijeni ise immunglobulin M cinsi antikor yapımına neden olur. İg olsa bile fetal eritrositlerde antijen yoktur bu nedenle neonatal dönemde etki ederler (11).

Eğer irregüler antikorlardan biri düşünülüyorsa yapılacak olan şey önce bunun tanınması sonra immunglobulin M ve G tayinlerinin yapılmasıdır. Eğer baba antijenleri taranır ve saptanamazsa, anneye kan transfüzyonu hiç yapılmamışsa problem teşkil etmez. Eğer immunglobulin titrasyonları belirginse babada antijen pozitifse veya babanın kim olduğu bilinmiyorsa amnion sıvısı çalışmaları yapılır ve sonuçlara göre doğum planlanır. Kan değişimi için uygun kan bulmak güçtür (11).

KAYNAKLAR

- 1- **Hibbard BM:** Immunological problems and pregnancy. in Principles of Obstetrics. Butterworth Co. London 1988; 304.
- 2- **Quenan JT:** Rh and other blood group immuni-

- zations. in Management of High-Risk Pregnancy. Medical Economics Compy Lancaster 1985; 505-520.
- 3- **Queenan Jt., Gadow EC, Lopes AC.:** Role of spontan abortion in Rh immunization. Am J obstet Gynecol 1971; 110:128.
 - 4- **Freda VJ., Gorman JG., Galensi RS. et all.:** Treat of Rh immunization from abortion. Lancet, 1970;i:147.
 - 5- **De Vore GR., Mayden K., Tortora M., Berkovitz RL., Hobbins JC.:** Dilatation of the fetal umbilical vein in Rh hemolytic anemia a pretictor of severe disease. Am J Obstet Gynecol 1981;141:464-466.
 - 6- **Merz E.:** The placenta, umbilical cord and amniotic fluid in Ultrasound in Gynecology and Obstetrics. Thieme Medical Publishers Inc, New-York 191;232-248.
 - 7- **Harman C.R.:** Ultrasound in the Management of the Alloummunized Pregnancy in The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology Fleischer AC, Romero R., Manning FA., Jeanty P. Pretice-Hall International Inc. Connecticut 1991;393-416.
 - 8- **Merz E.:** Hydrops Fetalis in Ultrasound in Gynecology and Obstetrics. Thieme Medical Publishers Inc, New York 199;167-172.
 - 9- **Brambati B., Pardi G.:** The intraventricular conduction time of fetal heart in pregnancies complicated by Rh hemolytic disease. Br J Obstet Gynecol 1981;88:1233-1240.
 - 10- **Bowman JM.:** Hemolytic disease (Erythroblastosis fetalis). in Maternal-Fetal medicine: Principles and Practice. second Edition W.B. Saunders Company 1989;613- 655.
 - 11- **MacKenzie IZ., Selinger M., Bowell PJ.:** Management of red cell isoimmunization in the 1990s. in Progress in Obstetrics and Gynecology. J. Studd. Churchill Livingstone Edinburgh. 1991;9:31-53.
 - 12- **Mac Kenzie IZ., Bowell Pj., Selinger JM., Ferguson JF., Castle BM.:** Serial fetal blood sampling for the management of pregnanices complicated by severe rhesus (D) isoimmunization. Br J Obstet Gynecol 1988;95:753-758.
 - 13- **Nicolaides KH., Thilaganathan B, Rodeck CH., Mibashan RS.:** Erythroblastozis and reticulocytosis in anaemic featuses. Am.J.Obstet Gynecol 1988;159:1063-1065.
 - 14- **Poissonier MH., Brossard Y., Demedeiros M. et al.:** 200 intrauteri exchange trasfusion in severe blood incompatibilities. Am.J.Obstet Gynecol 1989;161:709-713.
 - 15- **Bag J., Bock JE., Troll D.:** USG guided fetal intravascular transfusion for severe Rh hemolytic disease Br J Obstet Gynecol 1982;284:373-374.
 - 16- **Hardyment AF., Salvador HS., Towell ME., Carpenter CW., Jan JE., Tingle AJ.:** Follow-up of intrauterin transfused surviving children. Am J Obstet Gynecol 1979;133:235-241.
 - 17- **Charles AG., Blumental LS.:** Promethazine hydrochloride therapy in severly Rh sensitized pregnancies. Obstet Gynecol 1982;60:627-630.
 - 18- **Gosdon JP.:** The treatment of eritroblastosis fetalis with prometazine. J Reprod Med 1981;26:454-458.
 - 19- **Bierme SS., Blanc M., Abbal M, Fournie A.:** Oral Rh treatment for severly immunized mothers. Lancet 1979:604-605.
 - 20- **Gold. WR., Queenan JT., Woody J., Sacher RA.:** Oral desensitization in Rh Disease Am J 7 Obstet Gynecol 1983;146:980-981.
-