

บทความพิเศษ

Rh Negative Blood and Pregnancy

ปาริชาติ เพิ่มพิกุล

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

หมู่เลือด Rh เป็นระบบหมู่เลือดที่แอนติเจนอยู่บนสายโปรตีนที่มีการขดตัว หอดทะลุผ่านผนังเม็ดเลือดแดงถึง 12 ครั้ง มี gene ที่ควบคุม 2 ชนิดคือ gene *RHD* และ *RHCE* ซึ่งอยู่บน chromosome คู่ที่ 1 ตำแหน่ง 1p36.11 ควบคุมการสร้าง Rh D protein และ Rh CE protein ปัจจุบันแอนติเจนในระบบหมู่เลือด Rh มีจำนวน 55 แอนติเจน¹ แต่ที่สำคัญคือ D, C, E, c และ e แต่ในที่นี้จะกล่าวถึง D เท่านั้น หมู่เลือดระบบ Rh เป็นหมู่เลือดระบบที่มีความซับซ้อนมากที่สุด หมู่เลือด Rh positive หมายถึงการที่มีแอนติเจน D ซึ่งอยู่บนสาย Rh D โปรตีน ในขณะที่ Rh negative หมายถึงการที่ผู้นั้นไม่มี แอนติเจน D บนเม็ดเลือดแดง ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจาก “deletion” ของ gene *RHD* ทำให้ผู้ที่มีหมู่เลือด Rh negative ขาด Rh D protein ไปทั้งสาย และเดิมใช้สัญลักษณ์ว่า “d” ทั้งๆ ที่ไม่มีแอนติเจน “d” แต่อย่างใด ความสำคัญของแอนติเจน D คือ ผู้ที่มีหมู่เลือด Rh negative หากได้รับเลือดหมู่ Rh positive จะมีอัตราการสร้าง anti-D สูงถึงร้อยละ 50-80 เพราะความแตกต่างอย่างมากของแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดงระหว่าง Rh positive กับ Rh negative² ซึ่งการมี anti-D จะทำให้เกิดปัญหาในการให้เลือดครั้งต่อไปและในผู้หญิงอาจมีปัญหากับ Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) รวมทั้งเกิด hemolytic transfusion reaction ได้ ประชากรส่วนใหญ่ในโลกมีหมู่เลือด Rh positive แต่ในชนชาติต่างๆ จะมีอัตราของหมู่เลือด Rh negative ที่แตกต่างกันไป ในคนผิวขาวมีประมาณร้อยละ 15³ คนเอเชียพบหมู่เลือด Rh negative น้อยมาก ในคนไทยพบหมู่เลือด Rh negative เพียงร้อยละ 0.3 ซึ่งถือเป็นเลือดหมู่หายาก เพราะมีเพียง 3 คนใน 1,000 คนเท่านั้น⁴

การที่ Rh D protein มีความยาวและสอดผ่านทะลุผนังเม็ดเลือดแดงหลายๆ ครั้ง เมื่อมี mutation ของ gene ทำให้เกิด D variant protein ถ้าการเปลี่ยนแปลงทำให้ amino acid ส่วนที่อยู่ภายนอกของเซลล์เปลี่ยนไปส่งผลให้เกิด “qualitative variant of D” กล่าวคือไม่มีบาง epitope ของ แอนติเจน D เรียกว่า partial D phenotype ซึ่งมีลักษณะพิเศษคือถูกกระตุ้นให้สร้าง alloanti-D ได้หากได้รับเลือด Rh positive แต่ถ้า mutation ทำให้เกิด D variant ที่มีการเปลี่ยนแปลง amino acid ส่วนที่อยู่ “transmembrane” หรือ “intracellular” แอนติเจนที่สร้าง

ขึ้น จะมีลักษณะเป็น “quantitative variant of D” แต่มี epitope ของแอนติเจน D ครบจึงไม่มีการสร้าง alloanti-D เรียกว่า weak D phenotype^{2,3}

หมู่เลือดระบบ Rh เป็นหมู่เลือดที่มีความสำคัญมากที่สุดรองลงมาจากระบบหมู่เลือด ABO เพราะนอกจากจะมีอัตราการสร้างแอนติบอดี (anti-D) สูงถึงร้อยละ 50-80 ในผู้ป่วย Rh negative ที่ได้รับเลือด (blood transfusion) จากผู้ที่เป็น Rh positive ซึ่งนับเป็นอัตราที่สูงที่สุดสำหรับระบบหมู่เลือดทั้งหลายที่ไม่ใช่ระบบ ABO⁵ แล้ว ผู้ป่วยที่มี anti-D เมื่อได้รับเม็ดเลือดแดงที่มีแอนติเจน D จะเกิดปฏิกิริยา hemolytic transfusion ที่รุนแรง⁶

หมู่เลือด Rh negative กับการตั้งครรภ์

ปัญหาอีกอย่างหนึ่งคือเม็ดเลือดแดงที่มีแอนติเจน D ถึงแม้จะมีปริมาณที่น้อยมากๆ เช่น 0.1 มล.ก็สามารถกระตุ้น ให้ผู้รับสร้าง anti-D⁷ จึงมีปัญหาในการดาที่มีหมู่เลือด Rh negative ที่ตั้งครรภ์บุตรหมู่เลือด Rh positive ได้ เพราะในระหว่างการตั้งครรภ์ตามธรรมชาติ มีโอกาสที่จะเกิด feto- maternal hemorrhage (FMH) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดเมื่อตั้งครรภ์ได้ 28 สัปดาห์ขึ้นไป และจะมีปริมาณ FMH เกิดขึ้นมากที่สุดในช่วงการคลอดบุตร ดังนั้นผู้หญิงที่มีหมู่เลือด Rh negative ที่เคยมีบุตรแต่ไม่เคยได้ รับ blood transfusion แต่ยังมีโอกาสได้รับเม็ดเลือดแดงของลูกที่มีแอนติเจน D ดังนั้นหลังคลอดบุตรคนแรกที่มีหมู่เลือด Rh positive จะตรวจพบ anti-D ได้ประมาณร้อยละ 1 ถ้าตรวจหลังคลอดนาน 6 เดือนจะพบเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 4-9 และถ้าตรวจหลังคลอดบุตรคนที่ 2 หรือหลังจากนั้น อัตราการตรวจพบ anti-D จะเพิ่มขึ้นเป็นประมาณร้อยละ 17⁵ anti-D ที่พบในการดาเริ่มด้วยการสร้าง IgM แล้วจึงสร้าง IgG ตามมา แอนติบอดีชนิด IgG สามารถผ่านรกได้ ดังนั้นผู้หญิงที่มีหมู่เลือด Rh negative ที่สร้าง anti-D แล้ว ถ้าตั้งครรภ์อีกและบุตรในครรภ์มีหมู่เลือด Rh positive แอนติบอดีที่เป็น IgG anti-D จากแม่สามารถผ่านรกเข้าไปในระบบไหลเวียนของลูกและทำปฏิกิริยากับแอนติเจน D บน เม็ดเลือดแดงของลูก ทำให้เม็ดเลือดแดงของลูกถูกทำลายที่ม้าม เด็กจะซีด เรียกว่าภาวะนี้ว่า Rh Hemolytic disease of fetus and newborn (Rh HDFN) ถ้าอาการรุนแรงมากเกิดภาวะที่เรียกว่า hydrops fetalis ซึ่งเด็กมีตับ ม้ามโต บวม น้ำและอาจถึงแก่

ชีวิตได้ ในอดีตในประเทศที่มีประชากรที่มีหมู่เลือด Rh D ที่แตกต่างกัน เช่น ชาวตะวันตกผิวขาวที่มีอัตรา Rh positive ร้อยละ 85 และ Rh negative ร้อยละ 15 จึงมีกรณีที่มารามีหมู่เลือด Rh negative และบุตรเป็น Rh positive และเกิด Rh HDFN จนภาวะนี้เป็นที่รู้จักกันดี นอกจากนี้ HDFN อาจเกิดจากหมู่เลือดระบบอื่นๆ ได้ถ้าเลือดระหว่างลูกกับแม่มีความแตกต่างกัน

สำหรับ Rh HDFN มีสิ่งที่พิเศษคือ มีการค้นพบว่าการฉีด anti-D หรือ Rh Immunoglobulin (RhIG) ให้มารดาหมู่เลือด Rh negative ที่ตั้งครรภ์บุตรที่มีหมู่เลือด Rh positive ในช่วงที่มี FMH เพื่อให้ anti-D ไป neutralize แอนติเจน D อย่างเพียงพอสามารถป้องกันมิให้เกิดการสร้าง anti-D ได้สำเร็จในผู้ป่วยส่วนใหญ่^{5,7} ดังนั้น การที่ทราบว่ามีโอกาสเกิดขึ้นในกรณีใดบ้างจึงมีความสำคัญอย่างมาก ในการตั้งครรภ์ตามปกติ FMH จะเกิดขึ้นเมื่อตั้งครรภ์ 28 สัปดาห์เป็นต้นไป FMH มีปริมาณสูงสุดเมื่อคลอด และในผู้ป่วยแต่ละรายมีปริมาณ FMH ที่แตกต่างกันไป การวัดปริมาณ FMH ที่เกิดขึ้นจริงจึงมีความสำคัญในการที่จะให้ RhIG ปริมาณที่เหมาะสม ซึ่งทำให้การยับยั้งการสร้าง anti-D ประสิทธิภาพสำเร็จ

นอกจากนี้ยังมีเหตุการณ์อื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิด FMH⁸ ได้แก่ การแท้งบุตร (miscarriage) เด็กตายในครรภ์ (fetal death) การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) การตกเลือดทั้งก่อนคลอดและหลังคลอดของมารดา (antepartum, postpartum hemorrhage) การทำหัตถการกลับตัวเด็กในครรภ์ (external cephalic version) การเกิดอันตรายที่บริเวณท้องของแม่ (abdominal trauma) และการตั้งครรภ์นอกมดลูก (ectopic pregnancy) เป็นต้น ซึ่งแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยตั้งครรภ์ ต้องเป็นผู้พิจารณาให้ RhIG ในกรณีเหล่านี้เหมาะสม

ในผู้ป่วยที่มีแอนติเจน Rh D เป็น “D variant” ซึ่งผลการตรวจ Rh D typing อาจให้ผลบวกอย่างอ่อน หรือ การตรวจด้วย anti-D ต่างชนิดกันให้ผลไม่สอดคล้องกัน ในกรณีที่พบผลการตรวจเช่นนี้ในมารดาที่ฝากครรภ์ ให้พิจารณาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่จะได้รับเลือด คือ ไม่ต้องทำการตรวจหา weak D แต่ให้รักษามารดาเช่นนั้นเหมือนกับผู้ป่วยที่มีหมู่เลือด Rh negative แต่ถ้าสามารถทำการตรวจ RHD genotyping ได้ให้พิจารณาดังนี้คือ ถ้าผลการตรวจเป็น genotyping 1, 2 และ 3 ให้ถือว่าเป็น Rh positive ไม่ต้องให้ RhIG แต่ถ้าผลการตรวจเป็น genotype อื่นๆ ให้รักษามารดาเช่นนั้นเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีหมู่เลือด Rh negative⁸

การดูแลมารดาหมู่เลือด Rh negative ที่ตั้งครรภ์

ในการดูแลมารดาที่มีหมู่เลือด Rh negative นั้น มีหลักการที่สำคัญ คือ ถ้ามารดา ยังไม่มีการสร้าง anti-D ต้องดูแลเพื่อป้องกันมิให้สร้าง anti-D จากการตั้งครรภ์ตามธรรมชาติ เพื่อไม่ให้บุตรคนต่อไปเสี่ยงต่อการเกิด HDFN และมารดาเองจะสามารถรับเลือดหมู่ Rh positive ได้หากมีความจำเป็นในโอกาสกรณีรับด่วนและไม่สามารถหาเลือด Rh negative ได้ ซึ่งเป็นการให้เลือดเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย แต่ถ้ามารดา มีการสร้าง anti-D แล้ว จะต้องเฝ้าระวังเด็กในครรภ์ถึงภาวะ HDFN โดยประเมินว่าเด็กในครรภ์หมู่เลือด Rh positive หรือไม่ ซึ่งในปัจจุบันสามารถตรวจ fetal DNA จากเลือดแม่ได้ รวมทั้งต้องตรวจความแรงของ anti-D เป็นระยะ ซึ่งแพทย์จะต้องนำไปพิจารณาประกอบกับข้อมูลทางคลินิก เพื่อตัดสินใจให้การรักษาที่เหมาะสม เช่น การให้เลือดเด็กในครรภ์ (intrauterine transfusion) เป็นต้น นอกจากนี้ต้องมีการเตรียมพร้อมในการจัดหาเลือดที่ปลอดภัย และเหมาะสมให้มารดาด้วย เพราะอาจเกิดปัญหา เช่น การตกเลือด ทั้งก่อนคลอดและหลังคลอด และทำให้มารดาต้องได้รับเลือด ซึ่งเลือดหมู่ Rh negative ถือว่าเป็นเลือดหมู่ที่หายากในประเทศไทยเพราะพบเพียงร้อยละ 0.3 เท่านั้น สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ anti-D หากไม่สามารถหาเลือด Rh negative ให้ได้และมีความจำเป็นสามารถให้เลือด หมู่ Rh positive ได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่สร้าง anti-D แล้ว ไม่สามารถรับเลือดหมู่ Rh positive ได้

แนวทางการดำเนินการของธนาคารเลือด

การดำเนินการที่สำคัญที่สุด คือ มีความร่วมมือกันระหว่างทีมแพทย์ พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วย กับทีมงานของธนาคารเลือด เพราะต้องมีการประสานงาน ส่งต่อข้อมูลระหว่างกัน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่ดีที่สุด เริ่มตั้งแต่การส่งตรวจหมู่เลือด ABO, Rh เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก เพื่อระบุตัวมารดาที่มีหมู่เลือด Rh negative และ ตรวจหาแอนติบอดีต่อแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดงเป็นระยะเมื่อได้ผลแล้วควรมีระบบการรายงาน ให้ทีมแพทย์ พยาบาล รับทราบ เพราะผู้ป่วยที่มีหมู่เลือด Rh negative ต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษ เพื่อเฝ้าระวังติดตามประเมินการสร้างแอนติบอดีของแม่และให้ RhIG อย่างเหมาะสม ในขณะที่ยังมารดาที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดง แพทย์จะต้องเฝ้าระวังการเกิด HDFN ของเด็กในครรภ์ (Table 1)

สำหรับรายละเอียดในการดำเนินการ กรณีที่มารดา ยังไม่มีการสร้าง anti-D⁷ ควรมีการตรวจกรองหาแอนติบอดีต่อแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดง เมื่ออายุครรภ์ 28 สัปดาห์ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนฉีด RhIG ครั้งแรก เพราะหลังจากให้ RhIG แล้วจะตรวจ

Table 1 Rationale of practice in taking care of Rh negative pregnant women

Timing	Action	Reasons
First antenatal care visit	test for ABO, Rh blood group	identify Rh negative pregnant/alert care team
	test for red cell ab screening	identify case at risk of HDFN
		mother with anti-D to be arranged for special care
28 weeks pregnancy	test for red cell ab screening	baseline study before giving RhIG
	give RhIG to mother	FMH usually occur after 28 weeks GA
at delivery	test neonate blood for Rh type	identify Rh negative baby/mother don't need RhIG
	give RhIG	large FMH at delivery
	quantitate FMH	dose of RhIG is adequate for FMH or not
6 months after delivery	test for ab screening	do patient make anti-D or not planning for future pregnancy

Abbreviation: FMH - feto-maternal hemorrhage; RhIG - Rh Immunoglobulin; ab - antibody; HDFN - hemolytic disease of fetus and newborn; GA - gestational age

พบ anti-D ในผู้ป่วย แต่ตรวจความแรงของแอนติบอดีมักมีค่าต่ำ anti-D titer มักมีค่าไม่เกิน 4 แต่ถ้าตรวจในเวลาใกล้เคียงกับเวลาที่ได้รับ RhIG ค่าอาจสูงกว่านี้ แพทย์และธนาคารเลือดต้องมีความระมัดระวังในการแปลผลการตรวจ และพยายามสอบถามข้อมูลการได้รับ RhIG ของผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์เมื่อตรวจพบ anti-D ในผู้ป่วยที่ผลการตรวจเคยเป็นลบมาก่อน เมื่อผู้ป่วยคลอดบุตรจะเป็นเวลาที่เกิด FMH ในปริมาณมาก แพทย์มักสั่งให้ RhIG ขนาดสูง เช่น 300 microgram ซึ่งสามารถ neutralize เม็ดเลือดแดงที่มีแอนติเจน D ปริมาณ 15 มล. ธนาคารเลือดควรตรวจหมู่เลือดเด็กแรกคลอดว่าเป็นหมู่เลือด Rh positive หรือ Rh negative เพราะถ้าเป็น Rh negative ไม่ต้องให้ RhIG อีก แต่ถ้าเด็กหมู่เลือด Rh positive ควรตรวจหาปริมาณ FMH เพื่อพิจารณาว่าปริมาณ RhIG ที่ให้แก่มารดาเพียงพอหรือไม่ หากไม่เพียงพอสามารถฉีด RhIG เพิ่มให้เหมาะสมได้ภายในเวลา 72 ชั่วโมงหลังคลอด ท้ายที่สุดควรตรวจเลือดมารดาซ้ำหลังคลอดนานอย่างน้อย 6 เดือน เพื่อตรวจดูว่า มารดามีการสร้าง anti-D หรือไม่ หากตรวจก่อนเวลานี้ จะไม่สามารถแยกได้ว่า เป็น anti-D จากการฉีด RhIG หรือผู้ป่วยสร้างเอง เพราะ RhIG ที่ได้รับเข้าไปสามารถตรวจพบในร่างกายได้นานหลายสัปดาห์⁹

กรณีนี้ที่ตรวจพบว่า มารดาสั่ง anti-D แล้ว สิ่งที่สำคัญคือทารกในครรภ์เสี่ยงต่อการเกิด Rh-HDFN⁹ แพทย์และธนาคารเลือด ต้องร่วมกันเฝ้าระวังภาวะ Rh-HDFN ของเด็กในครรภ์โดยธนาคารเลือดตรวจติดตามหาความแรงของ anti-D ด้วยการ titration ว่ามีความแรงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ ส่วนใหญ่ถ้าตรวจโดย tube test แล้ว titer เพิ่มขึ้นมากกว่า 1 dilution

ถือว่ามีความสำคัญ เช่น anti-D titer เพิ่มขึ้นจาก 2 เป็น 8 เป็นต้น¹⁰ และส่งข้อมูลให้แพทย์ทราบเพื่อประมวลผลร่วมกับการติดตามอาการทางคลินิกอื่นๆ

สำหรับมารดาที่สร้าง anti-D แล้วไม่ต้องให้ RhIG และไม่สามารถรับเลือด Rh positive ได้ธนาคารเลือดจึงต้องเตรียมหาเลือด หมู่ Rh negative ไว้ให้พร้อมสำหรับมารดา และถ้าเด็กทารกในครรภ์มีอาการรุนแรงจำเป็นต้องทำ intrauterine transfusion หรือ exchange transfusion ธนาคารเลือดต้องจัดหาเลือดหมู่ O Rh negative ที่เป็นเลือดที่ใหม่คือ อายุน้อยกว่า 7 วัน ตรวจแล้วว่าไม่มีการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV seronegative) หรือมีการกรองเอาเม็ดเลือดขาวออก และผ่านการฉายรังสี (irradiated) เพื่อป้องกัน Transfusion-associated graft versus host disease รวมทั้งมีการปรับให้มีความเข้มข้นและปริมาณตามที่แพทย์ขออย่างเหมาะสม¹¹

สรุป

ธนาคารเลือดมีบทบาทที่สำคัญในการดูแลมารดาหมู่เลือด Rh negative ที่ตั้งครรภ์ ตั้งแต่การค้นหาระบุตัวมารดา ที่มีหมู่เลือด Rh negative ทำการตรวจและแปลผล Rh D typing ที่เป็นปัญหาอย่างถูกต้อง การตรวจหา anti-D ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญในการให้การรักษาวัดจะต้องป้องกันการสร้าง anti-D ในมารดาหรือในรายอื่นๆ เด็กทารกมีความเสี่ยงต่อการเกิด Rh-HDFN ตลอดจนการสนับสนุนการรักษา HDFN ในระหว่างการตั้งครรภ์และหลังคลอด การช่วยให้มารดามีความปลอดภัยเมื่อต้องให้เลือดและการติดตามตรวจเลือดมารดาว่า การยับยั้งการสร้าง anti-D

ด้วยการให้ RhIG ประสบความสำเร็จหรือไม่ ซึ่งส่งผลในการตัดสินใจในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป ในการดำเนินการเหล่านี้บุคลากรของธนาคารเลือดนอกจากต้องมีความชำนาญแล้ว ยังต้องมีความเข้าใจในการดูแลภาพรวม มีความตระหนักและเฝ้าติดตามประสานงานกับแพทย์ที่ทำการรักษาเพื่อให้การรักษาประสบผลสำเร็จ มารดาและทารกมีความปลอดภัย ท้ายที่สุดมารดาที่มีหมู่เลือด Rh negative ที่สามารถยับยั้ง ป้องกันการสร้าง anti-D ได้สำเร็จจะมีโอกาสที่รับเลือด Rh positive ได้เมื่อมีความจำเป็น ซึ่งถือเป็นข้อดีในประเทศที่เลือดหมู่ Rh negative หายากมาก เช่น ประเทศไทย สำหรับการให้ RhIG กับมารดานั้น อยู่ในดุลยพินิจและความรับผิดชอบของแพทย์ที่ดูแลมารดาที่ตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Table of blood group system [Internet]. 2018 [update 2018 Feb 07; cited 2018 May 12]. Available from: http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/Updates/Table_of_blood_group_systems_v5.1_180207.pdf
2. Flegel, WA. The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood Transfusion*. 2007;5:50-7.
3. Dean L. Chapter 7, The Rh blood group. In: *Blood Groups and Red Cell Antigens* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005.[cited 2018 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2269/>
4. Moise KJ. (2018). Overview of Rhesus D alloimmunization in pregnancy. In: Lockwood CJ and Barss VA, editors. UpToDate 2018. Retrieved April 10, 2018, from <https://www.uptodate.com/contents/Overview of Rhesus D alloimmunization in pregnancy>
5. Contreras M. The prevention of Rh hemolytic disease of newborn-general background. *Br J Obstet Gynaecology*. 1998;105(Suppl 18):s7-10.
6. Levine P, Stetson RE. An unusual case of intra-group agglutination. *JAMA*. 1939;113:1929-30.
7. Moise KJ. (2018). Prevention of Rhesus D alloimmunization in pregnancy. In: Lockwood CJ, Barss VA, eds. UpToDate 2018. Retrieved April 10, 2018, from <https://www.uptodate.com/contents/prevention of Rhesus D alloimmunization in pregnancy>.
8. Moise KJ. (2018). Management of pregnancy complicated by Rhesus immunization. In: Lockwood CJ, Silvergleid AJ, Barss VA, eds. UpToDate 2018. Retrieved April 10, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/management of pregnancy complicated by Rhesus \(D\) alloimmunization](https://www.uptodate.com/contents/management of pregnancy complicated by Rhesus (D) alloimmunization)
9. Bichler J, Schöndorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti D IgG in pregnant RhD negative women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003;110:39-45.
10. White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, et al. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfusion Med*. 2016;26:246-63. doi: 10.1111/tme.12299. Epub 2016 Apr 13.
11. Royal college of Obstetrics and Gynecologists. [Internet]. The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy [updated 2014 May; cited 2018 May 10]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/rbc_gtg65.pdf