

บทความพิเศษ

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิดจากแอนติบอดีของมารดา

Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn due to Maternal Alloantibodies

พสุพร โพธิ์เงินนาค

สาขาพยาธิวิทยาคลินิก ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

บทนำ

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิดนั้น เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ ในอดีตเรียกว่า erythroblastosis fetalis เกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งจากภาวะผนังเม็ดเลือดแดงบกพร่องในทารกเอง เช่น โรค hereditary spherocytosis หรือ เกิดจากการสร้างฮีโมโกลบินที่ผิดปกติในทารก เช่น โรค alpha-thalassemia major แต่สาเหตุสำคัญที่พบบ่อยนั้นเกิดจากแอนติบอดีต่อหมู่เลือด ชนิด IgG (immunoglobulin G) ของมารดาไปจับกับผิวเม็ดเลือดแดงของทารก¹ กระตุ้นให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก อาการแสดงในทารกจะมีได้หลากหลายตั้งแต่ อาการตัวเหลืองเพียงเล็กน้อยจนถึงขั้นเสียชีวิตในครรภ์ แม้ว่าจะมีการพัฒนาการวินิจฉัยและการรักษาจนสามารถลดโอกาสพิการ หรือ เสียชีวิตของทารกลงอย่างมาก โดยเฉพาะสาเหตุจากแอนติบอดีต่อหมู่เลือด Rh(D) แต่ปัจจุบันก็ยังคงมีการตรวจพบภาวะนี้ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์จะต้องให้ความสำคัญโดยเพิ่มพูนความรู้ให้ทันสมัย และปรับปรุงแนวทางปฏิบัติ (guideline) เพื่อพัฒนาค่าคุณภาพในการวินิจฉัยรวมทั้งการรักษาให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง

ประวัติความเป็นมา

ในปี ค.ศ. 1609 มีการให้คำนิยามภาวะทารกบวมน้ำ (hydrops fetalis) ขึ้นเป็นครั้งแรก โดยมีรายงานว่าหญิงชาวฝรั่งเศสคลอดทารกแฝดที่มีภาวะบวมน้ำ (edema) ซึ่งเสียชีวิตทันทีหลังคลอด² หลังจากนั้นมีการพบลักษณะคล้ายคลึงกับภาวะดังกล่าว โดยใน

ปี ค.ศ. 1932 Diamond และคณะ เป็นผู้อธิบายคนแรกว่า ทารกที่มีภาวะบวมน้ำ (hydrops fetalis) ตัวเหลือง (icterus gravis) และภาวะซีดตั้งแต่แรกเกิด (congenital anemia) นั้นเป็นอาการแสดงที่อาจจะเกิดขึ้นร่วมกันในภาวะ erythroblastosis fetalis ต่อมาในปี ค.ศ. 1938 Darrow ได้ตั้งสมมติฐานว่า ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกนั้น น่าจะมีสาเหตุมาจากแอนติบอดีของมารดาผ่านทางรกไปสู่ทารกในครรภ์ และในปี ค.ศ. 1954 Chown พบว่า ในช่วงการคลอดมีโอกาสมันเม็ดเลือดแดงของทารกจะผ่านเข้าไปในเลือดของมารดาผ่านทางรก เรียกภาวะนี้ว่า feto-maternal hemorrhage ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีในมารดา หลังจากนั้นมีการรายงานภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกที่เกิดจากแอนติบอดีของมารดาเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง และนำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาจนสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะนี้ลงอย่างชัดเจนซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

พยาธิสรีรวิทยา

มารดาที่มีแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงชนิด IgG มีโอกาสสูงที่แอนติบอดีเหล่านี้จะเข้าสู่ระบบหมุนเวียนเลือดของทารกผ่านทางหลอดเลือดบริเวณ placenta แล้วไปเกาะอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงของทารก หลังจากนั้นเม็ดเลือดแดงเหล่านี้จะถูกทำลาย ส่งผลให้ทารกมีภาวะซีดและความสามารถในการขนส่งออกซิเจนไปยังอวัยวะต่างๆ ลดลง ร่างกายทารกจะมีการกระตุ้นให้สร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนมาทดแทน ดังนั้นในเลือดของทารกจะพบ reticulocyte และ nucleated red cell เพิ่มขึ้น ในอดีตจึงตั้งชื่อภาวะนี้ว่า erythroblastosis fetalis หากเม็ดเลือดแดงถูกทำลายอย่างรุนแรงตับและม้ามจะสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มมาจากจนขยายขนาดใหญ่เกิดภาวะ portal hypertension ขึ้น ผลตามมาก็คือ ตับสร้างอัลบูมินลดน้อยลง ทำให้ oncotic pressure ในเลือดลดลง³ ร่วมกับอาการซีดรุนแรงจนทำให้เกิดภาวะ heart failure ส่งผลให้มีน้ำ

ได้รับต้นฉบับ 2 พฤศจิกายน 2558 รับลงตีพิมพ์ 25 กุมภาพันธ์ 2559

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.พสุพร โพธิ์เงินนาค สาขาพยาธิวิทยาคลินิก ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ ถนนพิษณุโลก-นครสวรรค์ ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000

E-mail: pasupornp@nu.ac.th Tel. 089-566-6558

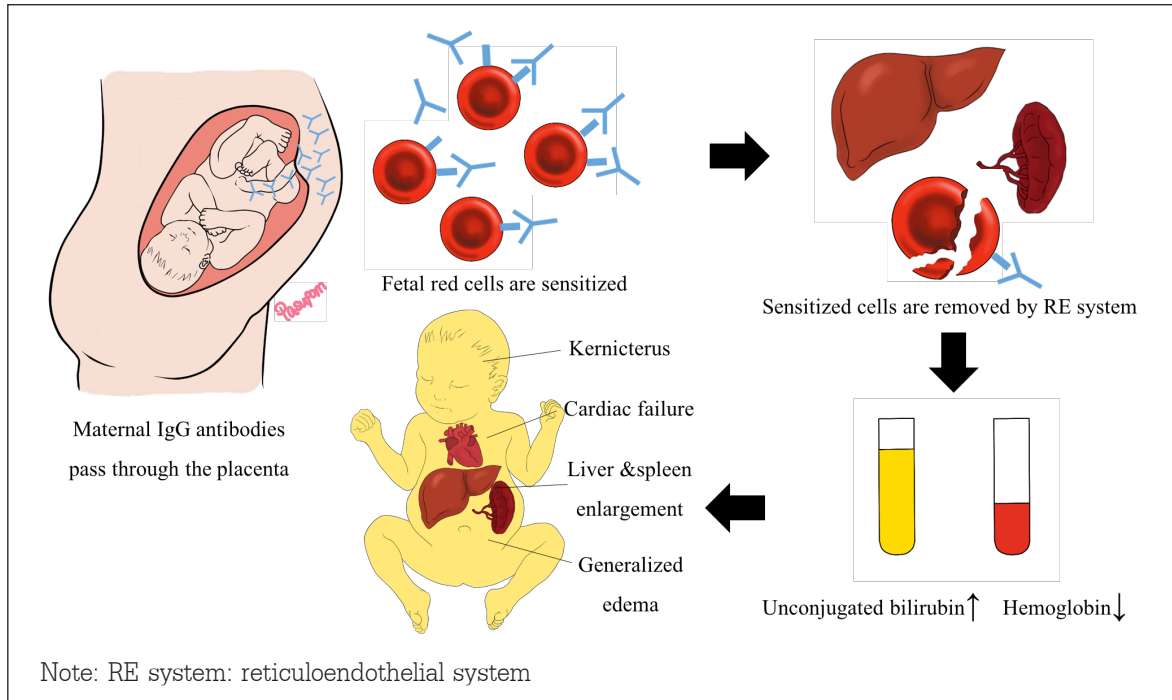


Figure 1 Pathophysiology of hemolytic disease of the fetus and newborn

สะสมผิดปกติตามส่วนต่างๆ ของร่างกายทารก เรียกว่าภาวะนี้ว่า hydrops fetalis ซึ่งมักจะทำให้ทารกเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์ หรือเสียชีวิตหลังจากคลอดไม่นาน (Figure 1)

ทารกที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกอย่างรุนแรงนั้น มักจะพบอาการตัวเหลือง (hyperbilirubinemia) ร่วมด้วย หากบิลิรูบินสูงเกินระดับ 20 mg/dL หรือ 350 μmol/L ขึ้นไป จะมีความสัมพันธ์กับอาการชีดในทารกแรกเกิด³ โดยอาการตัวเหลืองนี้มักจะตรวจพบได้ในวันแรกหลังคลอดและอาจสูงขึ้นอย่างรวดเร็วจนถึงระดับที่เป็นพิษต่อระบบประสาทและสมองเรียกภาวะนี้ว่า kernicterus ส่วนภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ก็เป็นภาวะที่พบได้บ่อยจากภาวะ hyperinsulinism เพราะเซลล์ islet ในตับอ่อนมีขนาดโตขึ้น (hypertrophy)

สาเหตุ

โรคนี้เกิดจากการที่มารดามีแอนติบอดีชนิด IgG ที่จำเพาะต่อแอนติเจนของหมู่เลือดบนผิวเม็ดเลือดแดงของทารก (red cell antibody) ซึ่งอาจเกิดจากการที่มารดาเคยได้รับเลือดที่มีแอนติเจนของหมู่เลือดไม่ตรงกันมาก่อน อีกสาเหตุคือ การตั้งครรภ์ หรือการแท้งครั้งก่อนที่อาจทำให้เลือดของทารกปนเข้าไปในเลือดมารดาผ่านสายสะดือ ซึ่งทารกจะได้รับการถ่ายทอดหมู่เลือดมาจากบิดาครึ่งหนึ่งที่อาจมีแอนติเจนของหมู่เลือดไม่ตรงกับมารดา เกิดการกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีต่อหมู่เลือดนั้นๆ (red cell alloimmunization) ในมารดาได้ ปัจจุบันหมู่เลือดระบบ ABO เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด⁴ รองมาคือ ระบบ Rh โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Rh(D)

นอกนั้นจะเป็นสาเหตุจากหมู่เลือดในระบบ Kell, MNS, Duffy, P1PK, Xg, Lutheran, Diego และ Kidd ส่วนหมู่เลือดในระบบ Lewis แทบจะไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกได้ เนื่องจากการพัฒนาของแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงยังไม่ดีนักในวัยทารก⁵ แม้ว่าจะมีรายงานภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกจากแอนติเจนของระบบ Lewis อยู่บ้างก็ตาม⁶ ที่สำคัญคือ แอนติบอดีของระบบ Lewis เป็น IgM จึงไม่ผ่านรกมาอย่างลูกได้

ในประเทศไทยมีรายงานทารกที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากแอนติบอดีของมารดาทั้งระบบ ABO⁷⁻⁹ ระบบ Rh ที่เกิดจาก anti-D^{8,10-13}, anti-E^{9,14,15}, anti-c¹⁶, anti-C, anti-e, anti-Ce(rh)¹⁷ ระบบ Kidd⁹ ระบบ MNS¹⁸ และระบบ P1PK¹⁹ จากรายงานเหล่านี้พบว่า ทารกจะมีอาการได้หลากหลายตั้งแต่ ตัวเหลืองไม่รุนแรง ได้รับการรักษาโดยการส่องไฟ (phototherapy) ไปจนถึงเกิดภาวะ hydrops fetalis ในปัจจุบันสามารถแบ่งสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกที่เกิดจากแอนติบอดีของมารดา ออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. การไม่เข้ากันของหมู่เลือดระบบ ABO (ABO blood group incompatibility)
2. การไม่เข้ากันของหมู่เลือดระบบ Rh (Rh blood group incompatibility)
3. การไม่เข้ากันของหมู่เลือดระบบอื่นๆ (other blood groups incompatibility)

การไม่เข้ากันของหมู่เลือดระบบ ABO

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกของทารกที่มีสาเหตุจากหมู่เลือดระบบ ABO ไม่เข้ากับมารดานั้น เป็นปัญหาที่พบบ่อยในปัจจุบัน โดยเฉพาะในแถบประเทศตะวันตก⁴ ส่วนใหญ่จะพบในทารกหมู่เลือด A หรือ B ที่เกิดจากมารดาหมู่เลือด O เนื่องจากมารดาหมู่เลือด O มักจะมี anti-A และ anti-B ชนิด IgG บ่อยกว่ามารดาหมู่เลือด A หรือ B อย่างไรก็ตาม มีรายงาน anti-B ในมารดาที่มีหมู่เลือด A หรือ subgroup A₂ เป็นสาเหตุให้ทารกหมู่เลือด B เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกได้^{20,21} และมีรายงานทารกหมู่เลือด A₁B มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกอย่างรุนแรงหลังคลอดจากมารดาหมู่เลือด B²² โดยทั่วไป anti-A มักจะเป็นสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกแรกเกิดได้บ่อยกว่า anti-B¹ มีการศึกษาทารกที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากหมู่เลือด ABO จำนวน 254 ราย พบว่า ทารกจะตรวจพบ DAT positive เพียงร้อยละ 35 เท่านั้น และทารกที่มี DAT positive มักจะมีอาการรุนแรงกว่าทารกที่มี DAT negative²³ ส่วนชนิดของ IgG นั้นมีความสำคัญต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารก เฉพาะ IgG1 และ IgG3 เท่านั้นที่สามารถจับกับ Fc-receptor ของเซลล์ฟาโกไซต์แล้วกระตุ้นการทำลายเม็ดเลือดแดงได้ ทารกที่เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากหมู่เลือด ABO ที่มี DAT positive เมื่อตรวจชนิดแอนติบอดีพบว่าเกิดจาก IgG1 ซึ่งจะต้องมีปริมาณมากพอที่จะกระตุ้นให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตก ในทารกที่มีเม็ดเลือดแดงแตกแต่ผล DAT negative นั้นจะพบชนิดของแอนติบอดีเป็น IgG3 แม้ว่าปริมาณ IgG3 จะมีน้อยจนตรวจ DAT ให้ผลลบ แต่ก็เพียงพอที่จะกระตุ้นให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกได้²⁴ เพราะ IgG3 สามารถจับกับ Fc receptor ของเซลล์ฟาโกไซต์ได้ดีกว่า IgG1³ เมื่อตรวจลักษณะเม็ดเลือดใน peripheral blood smear จะพบลักษณะเด่นคือ spherocyte จำนวนมาก โดยพบ nucleated red cell ปริมาณเล็กน้อย¹

อาการแสดงในทารกมักจะไม่รุนแรง ส่วนใหญ่พบเพียงอาการตัวเหลืองเท่านั้นและมักจะมีอาการเหลืองภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด ไม่ค่อยพบอาการช็อคเนื่องจากการสร้างแอนติเจนในหมู่เลือดระบบ ABO ของทารกนั้นจะยังไม่ดีเท่าในวัยผู้ใหญ่ อีกทั้งแอนติบอดีในมารดาจะถูกกลบไล้ (neutralized) ด้วยแอนติเจน A หรือ B ของทารกทั้งที่อยู่ในรูป soluble antigen และที่อยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ของทารก เช่น เยื่อบุหลอดเลือด ผิวหนังชั้น epidermis และเยื่อบุผนังของอวัยวะภายในต่างๆ²⁵

โดยทั่วไปอาการเหลืองที่พบจะรักษาได้ด้วย phototherapy แต่มีบางรายอาจมีอาการรุนแรงจนต้องได้รับ exchange transfusion^{26,27} แนวโน้มทารกที่มีอาการรุนแรงมักเกิดในคนดำ (Black) สอดคล้องกับรายงานที่พบว่า anti-A และ anti-B จะมี

ความแรงมากในคนดำซึ่งมากกว่าคนเอเชีย (Asian) และคนผิวขาว (Caucasian)^{28,29} ในทารกเชื้อชาติยุโรปพบอุบัติการณ์ 1 รายต่อการคลอดทารกทุก 71 ราย ซึ่งสูงกว่าภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากหมู่เลือดระบบ Rh ถึง 3 เท่า³⁰ ในประเทศสิงคโปร์พบอุบัติการณ์ในทารกเชื้อสายเอเชียร้อยละ 3.7³¹ ส่วนอุบัติการณ์ในประเทศไทย มีรายงานภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 5.13 ราย ต่อทารก 1,000 ราย⁸ และที่โรงพยาบาลศิริราช พบภาวะนี้ร้อยละ 63.9 ในทารกที่มีอาการตัวเหลืองหลังคลอด 7 วัน ซึ่งทั้งหมดมีอาการไม่รุนแรง⁹

การไม่เข้ากันของหมู่เลือดระบบ Rh

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกที่มีสาเหตุจาก anti-D ถูกพบครั้งแรกเมื่อ ค.ศ. 1941 หลังจากนั้นก็มีผู้สนใจศึกษาภาวะนี้กันอย่างมาก ด้วยเหตุเพราะทารกมักมีอาการรุนแรงกว่าภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากหมู่เลือดระบบอื่นๆ นำไปสู่การคิดค้นวิธีป้องกันภาวะนี้ในปี ค.ศ. 1968 มีการจดสิทธิบัตรและทดลองการใช้ Rh immunoglobulin (RhIG) เพื่อป้องกันการสร้าง anti-D ในมารดาตั้งครรภ์ที่มีหมู่เลือด Rh(D) ลบ การให้ RhIG ขนาดปกติคือ 300 µg ในช่วงอายุครรภ์ 26 ถึง 28 สัปดาห์ และหลังคลอดทารก Rh(D) บวกทันที ทำให้อุบัติการณ์ของการสร้าง anti-D ในมารดาที่มีหมู่เลือด Rh(D) ลบ นั้นลดลงอย่างมาก จากเดิม 9.1 รายต่อทารก 1,000 ราย ลดลงเป็น 1.3 รายต่อทารก 1,000 ราย³² และสามารถลดอัตราการตายของทารกจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตกลงจากร้อยละ 50 เหลือเพียงร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 9 ของทารกที่ตายคลอดทั้งหมด³

อย่างไรก็ตาม ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกจากแอนติเจน Rh(D) ก็ยังไม่สามารถถูกขจัดให้หมดไปได้ เนื่องจากมารดาบางรายมี anti-D ในร่างกายอยู่แล้วหลังการตั้งครรภ์ครั้งก่อน หรือการให้ RhIG ที่ไม่เพียงพอ หรือให้ช้าเกินไปไม่ทันช่วงที่จะป้องกันการสร้าง anti-D ได้ เช่น ในช่วงหลังการแท้ง หรือ หลังการเจาะน้ำคร่ำ เพราะ RhIG ขนาด 300 µg จะสามารถกำจัดเม็ดเลือด Rh(D) ของทารกที่ปนมาเพียง 10-15 mL เท่านั้น⁵ จึงมีรายงานถึงความล้มเหลวในการป้องกันการสร้าง anti-D ในมารดาที่ได้รับ RhIG ขนาดปกติ^{3,32} โดยพบโอกาสเกิดได้ 1 รายต่อมารดา 1,000 ราย³³

การสร้าง Rh(D) แอนติเจนในทารกจะพัฒนาได้เต็มที่ตั้งแต่อายุครรภ์ 30 ถึง 40 วัน และมีโอกาสที่จะเกิด feto-maternal hemorrhage ได้เร็วที่สุดในช่วง 6 สัปดาห์แรก ปริมาณเลือดทารก Rh(D) บวกเพียง 1 mL สามารถกระตุ้นให้มารดา Rh(D) ลบ สร้าง anti-D ได้ถึงร้อยละ 15 เนื่องจากแอนติเจน Rh(D) นั้นเป็น immunogen ที่แรงและแรงกว่าแอนติเจนอื่นๆ ในระบบ Rh

ถึง 50 เท่า³ แต่ถ้ามารดาและทารกมี ABO incompatibility ร่วมด้วยจะช่วยลดโอกาสการสร้าง anti-D ในมารดาได้^{3,5} การตรวจ DAT ในเลือดทารกมักจะให้ผลบวก^{8,10,11,13,34} เมื่อดู peripheral blood smear จะพบลักษณะเด่น คือ เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนทั้ง nucleated red cell และ reticulocyte จะสูงขึ้น แต่จะพบ spherocyte ไม่เด่นเท่ากับภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากหมู่เลือด ABO¹ (Table 1)

อาการแสดงในทารกจะเป็นได้ตั้งแต่ ชีต ตัวเหลืองรุนแรง ตัวบวม น้ำและเสียชีวิตหลังคลอดไม่นาน ซึ่งอาการส่วนใหญ่จะรุนแรงกว่าที่เกิดจากแอนติบอดีในระบบ ABO และอาการจะรุนแรงขึ้นได้จาก anti-D ที่มี titer สูงขึ้น โดยค่า critical titer ของ anti-D คือ ตั้งแต่ 16 ขึ้นไป เมื่อทดสอบที่ AHG phase⁵ อุบัติการณ์ของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากแอนติเจน Rh(D) ของทารกจะแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ขึ้นกับสัดส่วนประชากรที่มีแอนติเจน Rh(D) ลบในแต่ละเชื้อชาติ นั้น พบว่าแอนติเจน Rh(D) ลบจะมีอยู่ร้อยละ 17.3 ในคนผิวขาว ร้อยละ 7.1 ในคนผิวดำ และร้อยละ 1.7 ในคนเอเชีย³⁵ มีรายงาน anti-D ในหญิงตั้งครรภ์เชื้อชาติเอเชีย (Table 2) พบว่า หญิงตั้งครรภ์ชาวอินเดียจะพบ anti-D บ่อยที่สุด^{36,37} แต่กลับพบ anti-D น้อยมากในหญิงตั้งครรภ์ชาวจีน มาเลเซียและปากีสถาน³⁸⁻⁴⁰ ในคนไทยมีรายงานแอนติเจน Rh(D) ลบเพียงร้อยละ 0.34 ซึ่งพบในหญิงตั้งครรภ์เพียงร้อยละ 0.31³⁴ และมีรายงานในคนไทยพบอุบัติการณ์เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารก 0.02 รายต่อทารกแรกเกิด 1,000 รายที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และที่โรงพยาบาลตำรวจ^{8,11}

นอกจากแอนติเจน Rh(D) แล้วยังมีแอนติเจนอื่นในระบบ Rh อีก 50 กว่าชนิดที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกได้เช่นกัน แม้ว่าจะมีอุบัติการณ์ต่ำกว่าก็ตาม มารดาชาวเอเชียจะพบ anti-E⁴ ได้บ่อย โดยพบมากเป็นอันดับ 1 ในประเทศมาเลเซีย และพบเป็นอันดับ 2 ในประเทศฮ่องกง (Table 2) ส่วนในประเทศไทยมีรายงานไม่มากนัก โดยพบว่าเกิดจาก anti-E มากที่สุด (Table 3) เท่าที่รวบรวมรายงานอ้างอิงได้มีจำนวน 5 ราย^{9,10,14,15} รองมาเกิดจาก anti-c¹⁶, anti-C, anti-e, anti-Ce(rh)¹⁷ ซึ่งยังไม่พบอาการที่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตในคนไทย แต่มีรายงานในต่างประเทศว่าแอนติบอดีต่อแอนติเจนอื่นในระบบ Rh นอกเหนือจาก Rh(D) ทำให้เกิด hydrops fetalis ได้^{41,42} ซึ่งปัจจุบันยังไม่มียาป้องกันที่จำเพาะเหมือนกับ anti-D

การไม่เข้ากันของหมู่เลือดระบบอื่นๆ

นอกจากหมู่เลือดระบบ ABO และ Rh แล้ว แอนติบอดีต่อแอนติเจนของหมู่เลือดระบบอื่นๆ เช่น Kell, Kidd, Duffy, Diego

และแอนติบอดีต่อแอนติเจนของระบบ MNS ก็สามารถทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกได้เช่นกัน ในประเทศตะวันตกพบแอนติบอดีต่อระบบ Kell ได้บ่อยและเป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารก^{5,43} เนื่องจาก anti-K เป็น IgG สามารถทำให้เม็ดเลือดแดงแตกในทารกได้และยังทำให้เกิดภาวะซีดอย่างรุนแรงโดยการยับยั้ง erythropoiesis ในทารก และมีรายงาน anti-Ge และ anti-M สามารถทำลาย erythropoietic precursor ของทารกในครรภ์ได้เช่นกัน⁵ แอนติบอดีเหล่านี้จะถูกตรวจพบโดยการคัดกรองหา unexpected antibody ในมารดาที่ตั้งครรภ์ เมื่อใดที่ให้ผลเป็นบวก จะต้องทำการทดสอบ antibody identification ต่อไปเพื่อหาชนิดของแอนติบอดีนั้นๆ และอาจพิจารณา ดู titer ของแอนติบอดีประกอบด้วย สำหรับ critical titer ของ anti-K คือ 8 ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะซีดอย่างรุนแรงได้⁵ แต่หากตรวจพบว่าเป็น anti-I, anti-P₁, anti-Le^a และ anti-Le^b ไม่ว่าจะพบเป็นแอนติบอดีชนิด IgM หรือ IgG ก็ตาม มักจะไม่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเพราะในทารกจะยังสร้างแอนติเจนของหมู่เลือดเหล่านี้ได้ไม่ทัน⁵

อาการของทารกจะเหมือนกับสาเหตุจากแอนติบอดีระบบ ABO และ Rh ในคนไทยพบรายงานทารกที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจาก anti-Jk^a, anti-s และ anti-PP1PK ซึ่งมีอาการไม่รุนแรงและมักจะเป็นในทารกครรภ์ที่ 2 ขึ้นไป (Table 3) แม้ว่า anti-Mi^a จะเป็นแอนติบอดีที่พบบ่อยที่สุดในแถบภาคเหนือตอนล่าง (โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครสวรรค์) และภาคใต้ของประเทศไทย (โรงพยาบาลสงขลานครินทร์) และพบเป็นอันดับ 3 ในภาคกลางของประเทศไทย (โรงพยาบาลศิริราช) แต่ปัจจุบันยังไม่พบรายงานภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกที่เกิดจาก anti-Mi^a ในประเทศไทย แต่มีรายงานว่า anti-Mi^a พบบ่อยที่สุดในหญิงตั้งครรภ์ชาวจีนฮ่องกง³⁸ และสามารถทำให้เกิด hydrops fetalis ได้ที่ไต้หวัน⁴²

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (สรุปแนวทางการส่งตรวจตาม Figure 2)

การตรวจในมารดา

1. การตรวจหาการปนเปื้อนของเลือดทารกในมารดา

เพื่อประเมินโอกาสที่มารดาจะถูกกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดี จึงมีการตรวจ rosette test หากให้ผลบวก แปลได้ว่า มีภาวะ feto-maternal hemorrhage ขึ้น ควรจะทำการตรวจหาปริมาณเลือดทารกที่ปนเปื้อนนั้นต่อด้วยวิธี Kleihauer-Betke (acid/elution) test หรือ flow cytometry ใช้สำหรับการประเมินขนาดยา RhIG ที่จะฉีดให้ในกรณีมารดา Rh(D) ลบ กำลังตั้งครรภ์ทารก Rh(D) บวกอยู่ เพื่อป้องกันการสร้าง anti-D

Table 1 Comparison between ABO, Rh and other blood groups incompatibility

	ABO HDFN	Rh HDFN	Other HDFN
Incidence	0.8 - 5.44% ^{23,31,50} 50% affected in first born more in Blacks than Asians or Caucasians	D ~ 0.002 - 0.13% ^{8,11,32} other than D ~0.04 - 1.15% ^{42,51} rarely occurred in first born more in Caucasians than Blacks or Asians	0.36% ⁵¹ w/ severe HDFN occasionally affected in first born
Antibodies to	ABO	D, E, c, C, e	Kell, MNS, Duffy, Kidd, PP1PK
Severity	mild to moderate, more severe in Blacks than Caucasians	moderate to severe in D, occasionally in E, c	occasionally severe, especially in Kell system
Direct Coombs test	may be weak positive or negative	always positive	usually positive
Hematology	spherocytosis rarely anemia	nucleated RBC anemia very severe	anemia generally mild to moderate, severe in Kell system
Prevention	Not yet preventable	Preventable in Rh(D)	Not yet preventable

Table 2 Maternal alloantibodies in five series of Asian pregnant women

	Lee et al³⁸ (2003)	Pahuja et al³⁶ (2011)	Varghese et al³⁷ (2013)	Hassan et al³⁹ (2014)	Karim et al⁴⁰ (2015)
Antibody to:					
D	1	40	30	3	4
E	13	-	1	12	1
C	-	6	3	-	1
C ^w	-	-	-	1	-
c	5	1	1	3	-
e	-	-	-	-	1
Kell	-	1	1	4	-
Duffy	-	-	-	1	-
MNS	48	3	2	4	3
Kidd	1	-	2	4	-
Lutheran	-	-	-	2	-
Lewis	2	-	14	12	4
Others	5	-	29	9	6
Total antibodies	75*	51	79	55	20
Place	Hong Kong	North India	South India	Malaysia	Pakistan
Blood samples	21,327 [†]	3,577 [‡]	5,347	5,163	1,000
Prevalence of clinically significant antibody	0.27%	1.26%	0.67%	0.58%	0.90%

Note: *Only clinically significant alloantibody posing a risk for HDFN; [†]Chinese pregnant women were a study group; [‡]Multigravida pregnant women were a study group

Table 3 Isoimmunized HDFN caused by antibody to RBC antigens other than ABO blood group in Thailand

	Study	Maternal Antibody				Newborn			
		Antibody	Titer	Eluate antibody to	DAT	Onset of jaundice	No. of gestation	Outcome	
Rh	Polacharti, et al ¹⁰ (1967)	Anti-D	512	D	pos	at 6 hrs	11	Alive	
	Chanachaisuwan, et al ¹¹ (2002)	Anti-D	128	D	3+	at day 2	3	Alive	
	Witayathawornwong, et al ¹³ (2010)	Anti-D	512	N/A	4+	at 23 hrs	2	Alive	
	Cheepsattayakorn, et al ¹⁴ (1997)	Anti-E	64	N/A	3+	at day 2	1	Alive	
	Witayathawornwong, et al ¹⁵ (2013)	Anti-E	2,048	N/A	4+	at day 5	2	Alive	
	Samung, et al ⁹ (2011)	Anti-E	64	E	4+	N/A	N/A	N/A	
	Samung, et al ⁹ (2011)	Anti-E	8	E	2+	N/A	N/A	N/A	
		Anti-Mi ^a	(anti-E)						
	Menuam, et al ¹⁶ (2012)	Anti-c	N/A	c	3+	at 12 hrs	3	Alive	
		Anti-Mi ^a							
	Chiewsilp, et al ¹⁷ (1974)	Anti-C	128 (R ₁ R ₁)	C,e,Ce	pos	at day 3	3	Alive	
		Anti-e							
		Anti-Ce							
Kidd	Samung, et al ⁹ (2011)	Anti-Jk ^a	4	Jk ^a	neg	N/A	N/A	N/A	
MNS	Bejrachandra, et al ¹⁸ (2011)	Anti-s	32	s	4+	N/A	2	Alive	
P	Onpuns, et al ¹⁹ (2015)	Anti-PP1PK	128	N/A	N/A	at 13 hrs	8	Alive	

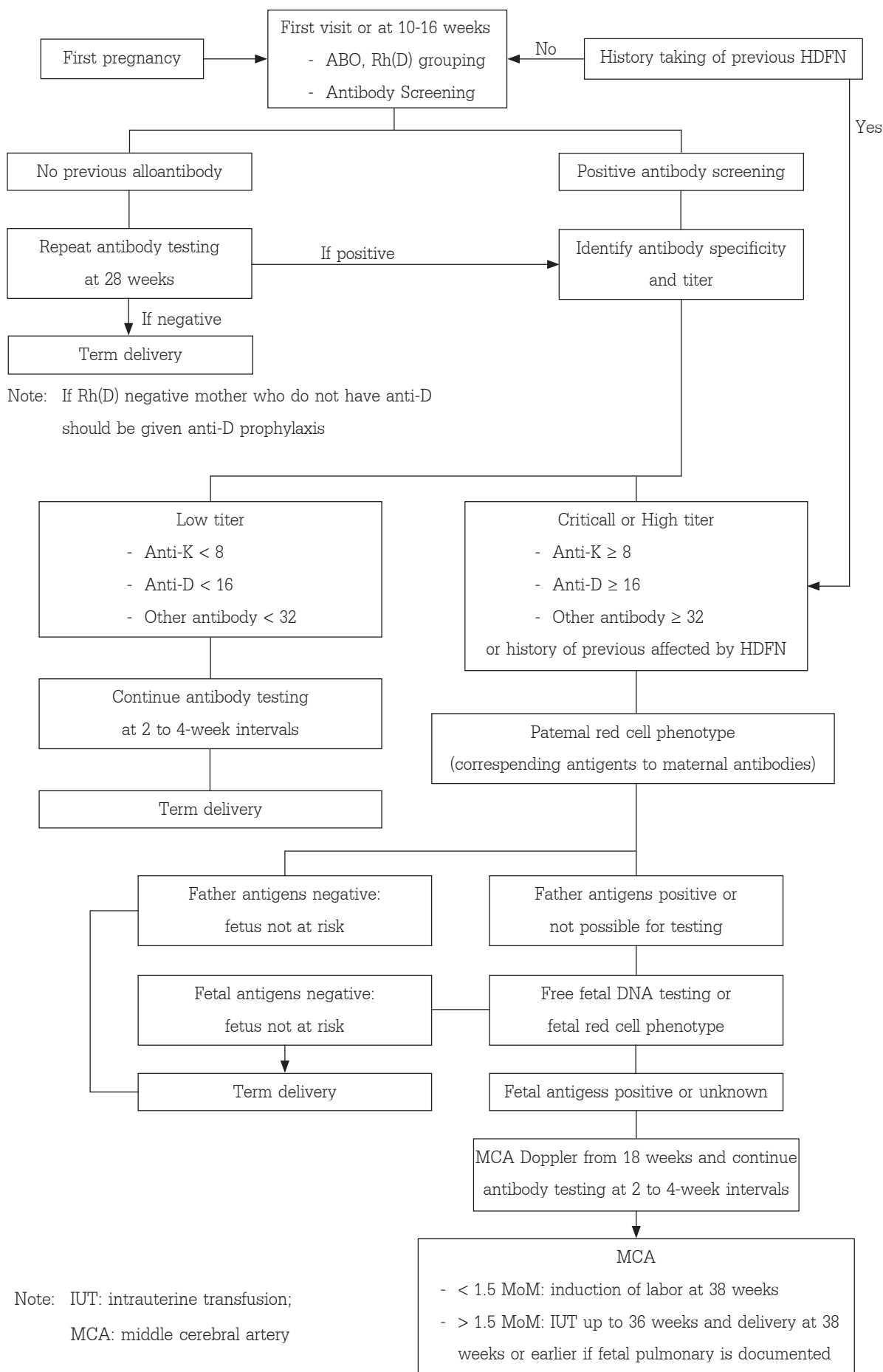


Figure 2 Flow chart summarizing the investigation of alloimmunization during pregnancy⁵²

ตัวอย่างการคำนวณ⁵

(จำนวนเม็ดเลือดแดงทารก 6 เซลล์/จำนวนเม็ดเลือดแดงที่นับทั้งหมด 2,000 เซลล์) x ปริมาณเลือดทั้งหมดในร่างกายมารดา 5,000 mL จะเท่ากับ ปริมาณเลือดทารกที่ปนอยู่ในเลือดมารดา 15 mL

โดยทั่วไป RhIG 1 ขวดมีขนาด 300 µg จะสามารถกดการสร้างแอนติบอดี ซึ่งถูกกระตุ้นจากเลือด whole blood ของทารกที่ปนเป็นปริมาณเท่ากับ 30 mL ดังนั้น หากคำนวณได้ว่ามีเลือดทารกปนเป็นปริมาณ 15 mL จะต้องให้ RhIG ในขนาด 0.5 ขวด แต่การทดสอบและการคำนวณเช่นนี้ เป็นการประมาณการแบบคร่าว ๆ จึงจำเป็นต้องให้ RhIG ในปริมาณเพิ่มขึ้นจากที่คำนวณไว้ข้างต้น โดยมีวิธีการคิดดังนี้

ถ้าจำนวนขวด RhIG ที่คำนวณได้มีเศษจุดทศนิยม มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 ขวด ให้ปัดเศษทศนิยมเป็นจำนวนเต็ม 1 ขวด และบวกเพิ่มอีก 1 ขวด หากคำนวณแล้วได้เศษจุดทศนิยม น้อยกว่า 0.5 ขวด ให้ปัดเศษทศนิยมนั้นทิ้ง แล้วจึงบวกเพิ่ม 1 ขวด

ตัวอย่าง

กรณีที่ 1 คำนวณได้ RhIG ขนาด 0.5 ขวด ให้ปัดเศษทศนิยมขึ้น เป็นจำนวนเต็มคือ 1 ขวดและบวกเพิ่มอีก 1 ขวด ดังนั้น ต้องฉีด RhIG ให้มารดาทั้งหมด 2 ขวด

กรณีที่ 2 คำนวณได้ RhIG ขนาด 1.3 ขวด ให้ปัดเศษทศนิยมทิ้ง เป็นจำนวนเต็ม 1 ขวดและบวกเพิ่มอีก 1 ขวด ดังนั้น ต้องฉีด RhIG ให้มารดาทั้งหมด 2 ขวด

2. Antibody screening และ antibody identification

นอกจากการตรวจหมู่เลือด ABO และ Rh(D) แล้ว การตรวจคัดกรองหาแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงในมารดาด้วยการ indirect antiglobulin test มีความสำคัญมาก จะต้องอาศัย screening cell ที่มีแอนติเจนของหมู่เลือดให้ครอบคลุมที่สุด เพื่อหาแอนติบอดีที่มีความสำคัญทางคลินิกให้ได้ เช่น แอนติบอดีต่อหมู่เลือดระบบ Rh และต่อแอนติเจน K, Fy^a, JK^a, Jk^b, M, N, S, s ควรตรวจในการฝากครรภ์ครั้งแรกหรือช่วงอายุครรภ์ 10-16 สัปดาห์ หากให้ผลเป็นบวกจะต้องทดสอบต่อเพื่อระบุชนิดของแอนติบอดีนั้นและพิจารณาว่ามีความสำคัญต่อภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกหรือไม่ ถ้าไม่พบแอนติบอดีควรตรวจอย่างน้อยอีก 1 ครั้งที่อยู่ครรภ์ 28-32 สัปดาห์^{3,44}

3. Antibody titer

หากแอนติบอดีที่พบมีความสำคัญต่อภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกควรทำการตรวจหาความแรงของแอนติบอดีนั้น เช่น anti-D, anti-c, anti-K แล้วรายงานเป็น titer หากความแรงเกินกว่าค่าวิกฤติ จะต้องส่งมารดาให้แพทย์เฉพาะทางประเมินทารก

ในครรภ์อย่างใกล้ชิด โดยทั่วไป titer ที่ 32 ขึ้นไปจะมีโอกาสพบภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกได้ แม้ว่าจะยังไม่มีรายงานถึงความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนนัก⁴⁴

4. การอัลตราซาวด์ (ultrasonography)

สามารถวินิจฉัยทารกที่มีภาวะบวมหน้าได้ดี โดยการตรวจหาหน้าในช่องท้อง ช่องเยื่อหุ้มปอด ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ผิวหนังชั้น subcutaneous และภาวะ polyhydramnios ส่วนอาการซีดในระยะแรกๆ นั้น ดูได้จากการขยายตัวของหัวใจห้องขวาบน umbilical vein และการหนาตัวขึ้นของรก รวมทั้งวัดขนาดรอบช่องท้องและรอบคีรษะ แต่กลับไม่สามารถแยกระดับความรุนแรงของโรคได้ จึงไม่นิยมใช้ติดตามอาการทารกในปัจจุบัน⁴⁵

5. การตรวจ middle cerebral artery Doppler

ปัจจุบันนี้ใช้เป็น gold standard ในการตรวจติดตามอาการของทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยงจะเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจาก alloantibody ซึ่งปลอดภัยกว่าการเจาะน้ำคร่ำหรือเจาะตรวจรกเพื่อวัดระดับฮีโมโกลบินและบิลิรูบินในทารกโดยตรง หาก MCA peak velocity มีค่าสูงขึ้นแสดงว่าทารกมีภาวะเลือดจาง⁴⁵

การตรวจในบิดา

กรณีมารดามีแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงที่สำคัญทางคลินิก เช่น anti-D, anti-c, anti-K หากสามารถนำเลือดบิดามาตรวจ red cell phenotype เพื่อหาหมู่เลือดที่ตรงกับแอนติบอดีของมารดาได้ จะมีประโยชน์อย่างมากในการทำนายโอกาสของทารกที่จะได้รับถ่ายทอดหมู่เลือดของบิดาไป ซึ่งอาจตรงกับแอนติบอดีของมารดาแล้วทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกได้⁴⁴

การตรวจในทารก

1. Fetal genotyping

ในกรณีที่ตรวจพบว่ามารดามีแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดง แพทย์สามารถตรวจหาหมู่เลือดของทารกเพื่อดูว่ามีโอกาสจะเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกหรือไม่ โดยตรวจหาหมู่เลือดจากสิ่งส่งตรวจที่มาจากการเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) หรือจากการเจาะตรวจรก (chorionic villus sampling) แล้วนำไปทำ PCR (polymerase chain reaction) เพื่อหาหมู่เลือด ซึ่งการเจาะเก็บสิ่งส่งตรวจอาจมีความเสี่ยงต่อการแท้งหรือกระตุ้นให้มารดาสร้างแอนติบอดีในภายหลังได้⁴⁴ ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาเทคโนโลยีการตรวจ cell free fetal DNA ซึ่งสามารถเจาะเลือดมารดามาตรวจหาหมู่เลือดทารกแทนการตรวจด้วย 2 วิธีแรกได้แล้ว

2. DAT (direct antiglobulin test)

การตรวจหาแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงชนิด IgG ที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงของทารก โดยใช้น้ำยา anti-human globulin มาทดสอบ หากให้ผลบวกแสดงว่าเม็ดเลือดแดงของทารกถูก

sensitized ด้วยแอนติบอดี มีรายงานว่า ความแรงของ DAT ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกและพบว่าภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกที่เกิดจากระบบ ABO อาจมีอาการแต่ตรวจ DAT ให้ผลเป็นลบได้⁴

3. Elution test

ในทารกที่สงสัยภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากแอนติบอดีในมารดา แม้ว่าการตรวจ DAT จะให้ผลลบก็ตาม ห้องปฏิบัติการสามารถตรวจหาแอนติบอดีที่เกาะอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงทารกได้ โดยการทำให้เม็ดเลือดแดงแตกด้วยวิธีต่างๆ เพื่อให้ปล่อยแอนติบอดีที่เกาะอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงด้วยเทคนิคพิเศษต่างๆ เช่น freeze-thaw, heat, acid elution เพื่อนำ eluate ที่ได้ไปทดสอบต่อเพื่อระบุชนิดของแอนติบอดีที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะดังกล่าว โดยเฉพาะในมารดาที่มีแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงหลายตัว การนำ eluate ที่ได้มายืนยันชนิดแอนติบอดีที่เป็นสาเหตุจะมีความสำคัญอย่างมาก

การรักษา

Intrauterine transfusion

กรณีทารกในครรภ์มีอาการซีดรุนแรงจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตก ควรรักษาด้วยการให้เลือดในทารกเพื่อทดแทนเม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลายไปและยับยั้ง erythropoiesis ของทารกเอง โดยการให้เข็มเจาะผ่าน umbilical vein อาศัย color Doppler ultrasound นำทาง เลือดที่เหมาะสมคือ หมู่โอ ซึ่งจะต้องไม่มีแอนติเจนที่ตรงกับแอนติบอดีในมารดา เจาะเก็บไม่เกิน 7 วัน เลือดที่นำมาให้ทารกในครรภ์จะต้อง ผ่านการฉายรังสีเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก transfusion-associated graft versus host disease เป็นเลือดที่ผ่านการกรองเอาเม็ดเลือดขาวออกเพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CMV (cytomegalovirus) และ ไม่มีปัญหาเรื่องฮีโมโกลบินผิดปกติ เช่น Hb S⁵ ซึ่งปริมาณเลือดและความถี่ที่ให้แก่ทารกในครรภ์จะต้องปรับเปลี่ยนไปตามอาการของทารก ทั้งนี้ขึ้นกับแพทย์ผู้รักษา

การส่องไฟ (phototherapy)

ทารกหลังคลอดที่มีอาการตัวเหลืองจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตก หากพบค่าบิลิรูบินสูงเกินกว่าค่าที่ยอมรับได้ในแต่ละช่วงอายุแล้ว สามารถรักษาด้วยการส่องไฟเป็นอันดับแรกซึ่งมีประสิทธิภาพดีมากในปัจจุบัน

การให้ intravenous immunoglobulin (IVIG)

การให้ IVIG ในกรณีทารกที่มีอาการตัวเหลืองจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตกนั้น เหมาะสำหรับสาเหตุจากหมู่เลือด Rh(D) ซึ่งจะสามารถลดความจำเป็นที่ต้องถ่ายเลือดในทารกลงได้^{3,46,47} แต่

ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่สำหรับการให้ IVIG ในหมู่เลือด ABO เพราะมีรายงานว่าได้ประโยชน์ไม่แตกต่างจากการใช้ double surface blue light phototherapy⁴⁶ แม้ว่ามีหลายการศึกษาที่สนับสนุนการให้ IVIG ในทารกที่มีเม็ดเลือดแดงแตกจากหมู่เลือด ABO แต่จาก meta-analysis ในปี 2014⁴⁸ พบว่า ทั้ง 5 การศึกษาที่สนับสนุนการให้ IVIG ในกรณีมารดาและทารกมีหมู่เลือด ABO ไม่เข้ากันนั้นเป็นการศึกษาที่มีความลำเอียงระดับสูง (high risk of bias) ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ IVIG ขนาด 0.5 ถึง 1 g/kg สำหรับทารก เพื่อลดการแตกของเม็ดเลือดแดง ช่วยควบคุมระดับบิลิรูบิน ลดความต้องการถ่ายเลือด ลดระยะเวลาการส่องไฟและระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลได้

การถ่ายเลือด (exchange transfusion)

การถ่ายเลือดใช้เพื่อป้องกันทารกจากภาวะ kernicterus ในกรณีทารกไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการส่องไฟและการให้ IVIG นั้น การถ่ายเลือดทารกแบบ double volume exchange สามารถนำเม็ดเลือดแดงของทารกออกได้ถึงร้อยละ 90 และนำบิลิรูบินออกได้ถึงร้อยละ 50 และลดโอกาสเกิดภาวะ kernicterus ได้⁵

การป้องกันการสร้าง anti-D ในมารดา

การให้ RhIG ในมารดาหมู่เลือด Rh(D) ลบ ที่ยังไม่สร้างแอนติบอดีนั้น ขนาดที่แนะนำคือ 300 µg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ครั้งแรกในช่วงอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ และอีกครั้งหลังคลอดบุตร Rh(D) บวกภายใน 72 ชั่วโมง⁴⁹ หลายการศึกษาชี้บ่งชี้ว่าการให้ RhIG ในมารดานั้นปลอดภัยไม่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารก แต่ล่าสุดในปี ค.ศ. 2014 กลับพบรายงานทารกเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจาก RhIG ที่มารดาได้รับเข้าไป⁴⁷ ซึ่งจะต้องติดตามเพื่อยืนยันสาเหตุดังกล่าวต่อไป

สรุป

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิดนั้น เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยโดยมักเกิดจากระบบ ABO มากที่สุด ส่วนสาเหตุจากระบบ Rh ในไทยพบว่าเกิดจาก anti-D น้อยมาก เมื่อเทียบกับในต่างประเทศ แต่กลับพบรายงานทารกที่เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจาก anti-E ได้บ่อยกว่า ดังนั้นแพทย์และบุคลากรเลือดในไทย ควรให้ความสำคัญกับการตรวจคัดกรองแอนติบอดีในมารดาตั้งครรภ์ทุกราย โดยเฉพาะในการฝากครรภ์ครั้งแรก หากพบความเสี่ยงควรได้รับการประเมินและดูแลอย่างใกล้ชิด โดยทีมแพทย์สหสาขาวิชา อาทิ สูติแพทย์ กุมารแพทย์ และแพทย์ประจำธนาคารเลือด ในประเทศไทยยังขาดการศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกอย่างเป็นระบบ ทั้ง

จากสาเหตุของหมู่เลือดระบบ ABO และ alloantibody อื่นๆ สมควรอย่างยิ่งที่โรงพยาบาลแต่ละแห่งจะรวบรวมข้อมูลเพื่อเป็น ข้อมูลพื้นฐานของประเทศไทยและหาทางป้องกันอย่างเป็นระบบ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Murray NA, Roberts IAG. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F83-8.
- Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988;2:129-50.
- Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2000;14:44-61.
- Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci* 2011;5:3-7.
- Kennedy MS, Delaney M, Scrape S. Perinatal issues in transfusion practice. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, eds. *Technical manual*. 18th ed. Bethesda : American Association of Blood Banks, 2014:561-9.
- Bharucha ZS, Joshi SR, Bhatia HM. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Le^b. *Vox sang* 1981;41:36-9.
- Chuansumrit A, Siripoonya P, Nathalang O, Sriphaisal T. The benefit of the direct antiglobulin test using gel technique in ABO hemolytic disease of the newborn. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28:428-31.
- Thaithumyanon P. Hemolytic disease of the newborn. *J Hematol Transfus Med* 2000;10:253-7.
- Samung A, Bejrachandra S, Nathalang O, Plubjuj P, Permpikul P. The detection of IgG maternal alloantibodies for safety transfusion in newborn at Siriraj Hospital. *J Hematol Transfus Med* 2011;21:5-13.
- Polachart P, Somboonvit V, Suwanwiloi C. A first case of haemolytic disease of the newborn due to blood group Rh negative Thai mother. *J Med Assoc Thai* 1967;50:85-94.
- Chanachaisuwan P, Chaisangjun L, Jantawaree S, Boribalprasit R, Sangsuk K. A case of Rh(D) hemolytic disease of the newborn at Police General Hospital. *Thai J Hematol Transf Med* 2002;12:29-34.
- Ratanasiri T, Komwilaisak R, Sittivech A, Kleebekeaw P, Secjorn K. Incidence, causes and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. *J Med Assoc Thai* 2009;92:594-9.
- Witayathawornwong P. Rh positive infants with Rh negative mothers: a report of 2 cases. *Thai J Pediatr* 2010;49:73-6.
- Cheepsattayakorn R, Fongsatitkul L, Chotinaruemol S, Mahawongtong M. Anti-E as a cause of hemolytic disease of the newborn. *J Med Assoc Thai* 1997;80(suppl.1):s1-4.
- Witayathawornwong P. Neonatal hyperbilirubinemia due to E antigen of Rh incompatibility: a case report. *Thai J Pediatr* 2013;52:255-9.
- Menuam T, Juengpichanvanich N, Charoenkwan P, Sakulwattana M, Cheepsattayakorn R, Fongsatitkul L, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to antibodies to minor red blood cell groups: two case reports. *Chiang Mai Med J* 2012;51:119-23.
- Chiewsilp P, Ratanasirivanich P, Marsh WL, Blank M. Anti-C, anti-e and anti-Ce (rhi) as a cause of hemolytic disease of the newborn in a Thai family. *J Med Assoc Thai* 1974;57:269-71.
- Bejrachandra S, Saipin J, Permpikul P. The management of full term pregnant woman with rare antibody: anti-s. Mahidol University Annual Research Abstracts, 2011;39:245-6.
- Onpuns S, Inthongkam T, Jaipian J, Prukka C. Anti-PP1Pk: a rare antibody in pregnant women at King Chulalongkorn Memorial Hospital: a case report. *J Hematol Transfus Med* 2015;25:139-48.
- Wang M, Hays T, Ambruso DR, Silliman CC, Dickey WC. Hemolytic disease of the newborn caused by a high titer anti-group B IgG from a group A mother. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:861-2.
- Jeon H, Calhoun B, Pothiawala M, Herschel M, Baron BW. Significant ABO hemolytic disease of the newborn in a group B infant with a group A2 mother. *Immunohematology* 2000;16:105-8.
- Haque KM, Rahman M. An unusual case of ABO-haemolytic disease of the newborn. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2000;26:61-4.
- Dufour DR, Monaghan WP. ABO hemolytic disease of the newborn. A retrospective analysis of 254 cases. *Am J Clin Pathol* 1980;73:369-73.
- Ukita M, Takahashi A, Nunotani T, Kihana T, Watanabe S, Yamada N. IgG subclasses of anti-A and anti-B antibodies bound to the cord red cells in ABO incompatible pregnancies. *Vox Sang* 1989;56:181-6.
- Phaloprakam C, Tangjitgamol S. Maternal ABO blood group and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol* 2013;33:107-11.
- Ziprin JH, Payne E, Hamidi L, Roberts I, Regan F. ABO incompatibility due to immunoglobulin G anti-B antibodies presenting with severe fetal anaemia. *Transfus Med* 2005;15:57-60.
- Drabik-Clary K, Reddy VV, Benjamin WH, Boctor FN. Severe hemolytic disease of the newborn in a group B African-American infant delivered by a group O mother. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:205-7.
- Redman M, Malde R, Contreras M. Comparison of IgM and IgG anti-A and anti-B levels in Asian, Caucasian and Negro donors in the North West Thames Region. *Vox Sang* 1990;59:89-91.
- Adewuyi JO, Gwanzura C. Racial difference between white and black Zimbabweans in the haemolytic activity of A, B, O antibodies. *Afr J Med Med Sci* 2001;30:71-4.

30. Valentine GH. ABO incompatibility and haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child* 1958;33:185-90.
31. Han P, Kiruba R, Ong R, Joseph R, Tan KL, Wong HB. Haematolytic disease due to ABO incompatibility: incidence and value of screening in an Asian population. *Aust Paediatr J* 1988;24:35-8.
32. Bowman JM, Pollock J. Rh immunization in Manitoba: progress in prevention and management. *Can Med Assoc J* 1983;129:343-5.
33. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:765-73.
34. Puangrichareem A, Suksawat S. Prevalence of Rh negative pregnant women who attended the antenatal clinic and delivered in Rajavithi Hospital: 2000-2005. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1491-4.
35. Garratty G, Glynn SA, McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004;44:703-6.
36. Pahuja S, Gupta SK, Pujani M, Jain M. The prevalence of irregular erythrocyte antibodies among antenatal women in Delhi. *Blood Transfus* 2011;9:388-93.
37. Varghese J, Chacko MP, Rajaiah M, Daniel D. Red cell alloimmunization among antenatal women attending a tertiary care hospital in south India. *Indian J Med Res* 2013;138:68-71.
38. Lee CK, Ma ES, Tang M, Lam CC, Lin CK, Chan LC. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy--a review of cases from 1997 to 2001. *Transfus Med* 2003;13:227-31.
39. Hassan MN, Mohd Noor NH, Johan Noor SR, Sukri SA, Mustafa R, Luc Aster HV. Hemolytic disease of fetus and newborn due to maternal red blood cell alloantibodies in the Malay population. *Asian J Transfus Sci* 2014;8:113-7.
40. Karim F, Moiz B, Kamran N. Risk of maternal alloimmunization in Southern Pakistan - a study in a cohort of 1,000 pregnant women. *Transfus Apher Sci* 2015;52:99-102.
41. Chao AS, Chao A, Ho SY, Chang YL, Lien R. Anti-E alloimmunization: a rare cause of severe fetal hemolytic disease resulting in pregnancy loss. *Case Rep Med* 2009;2009:1-2.
42. Wu KH, Chu SL, Chang JG, Shih MC, Peng CT. Haemolytic disease of the newborn due to maternal irregular antibodies in the Chinese population in Taiwan. *Transfus Med* 2003;13:311-4.
43. Hussey R, Clarke C. Deaths from haemolytic disease of the newborn in 1990. *BMJ* 1992;304:444.
44. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force, Gooch A, Parker J, Wray J, Qureshi H. Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. *Transfus Med* 2007;17:252-62.
45. Illanes S, Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn* 2010;30:668-73.
46. Nasseri F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J* 2006;27:1827-30.
47. Cohen DN, Johnson MS, Liang WH, McDaniel HL, Young PP. Clinically significant hemolytic disease of the newborn secondary to passive transfer of anti-D from maternal RhIG. *Transfusion* 2014;54:2863-6.
48. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F325-31.
49. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology* 2006;22:188-95.
50. Bucher KA, Patterson AM Jr, Elston RC, Jones CA, Kirkman HN, Jr. Racial difference in incidence of ABO hemolytic disease. *Am J Public Health* 1976;66:854-8.
51. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. 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* 2008;48:941-52.
52. Pregnant women with red cell antibodies: Scottish national clinical guidance [internet]. 2012 [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.scotblood.co.uk/about-us/publications.aspx>.

