پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۹، شماره ۱، صفحات ۲۷ تا ۳۱ (بهار ۸۴)

Original Article

بررسی اثر درمانی ایمونوگلوبولین وریدی بر روی زردی همولیتیک ایزوایمیون در نوزادان ترم

دکتر ناهید رستمی، دکتر رامین گسیلی×

× بخش اطفال، بیمارستان آیت ا... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *شواهد پژوهشی متعددی تأثیر ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) در کاهش هیپربیلی روبینمی همولیتیک ایمیون و کاهش نیاز به تعویض خون در نوزادان مبتلا به زردی همولیتیک را تائید می کنند. هدف از انجام این تحقیق تعیین تأثیر ایمونوگلوبولین وریدی بر کاهش شدت زردی همولیتیک ایمیون و کاهش تعویض خون و مدت بستری در بیمارستان است.*

مواد و روشها: *این پژوهش با روش کارآزمائی بالینی تصادفی انجام شد. تعداد ۸۰ نوزاد ترم که زردی همولیتیک ایمیون (ناسازگاری گروه خونی یا ناسازگاری RH) داشتند و از شروع زردی آنها کمتر از ۲۴ ساعت گذشته بود، وارد مطالعه شدند و بطور تصادفی در دو گروه آزمایش (فتوتراپی + IVIG) و شاهد (فقط فتوتراپی) قرارگرفتند. IVIG بصورت دوز واحد۱۰۰۰mg/kg در طی ۴ تا ۶ ساعت برای گروه آزمایش تجویز شد. همه نوزادان در طول مدت بستری از نظر حال عمومی، شدت زردی، نیاز به تعویض خون و عوارض IVIG تحت کنترل بودند. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از روشهای آماری تحلیلی Chi square test و t-test استفاده شد.*

یافته ها: *نتایج این پژوهش نشان داد نوزادانی که IVIG دریافت کردند کمتر از نوزادان گروه شاهد نیاز به فتوتراپی (۹۱ ساعت در مقابل ۱۴۱ ساعت؛ p<۰/۰۰۱) داشتند. از نظر میانگین مدت بستری و نیاز به تعویض خون نیز بین گروه آزمایش و کنترل تفاوت معنی دار آماری وجود داشت (به ترتیب p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۴). در این پژوهش هیچ عارضه ای در مورد IVIG مشاهده نشد.*

نتیجه گیری: *تجویز IVIG برای کاهش شدت زردی همولیتیک ایمیون نوزادی و کاهش نیاز به تعویض خون و فتوتراپی مؤثر است. اما مطالعات تکمیلی دیگری برای تعیین دوز نهائی IVIG و دفعات تزریق آن نیاز است.*

واژگان کلیدی: *زردی همولیتیک ایمیون، IVIG، نوزادان ترم.*

مقدمه

مسئله مهم بالینی در هیپربیلی روبینمی نوزادی همراهی آن با کرن ایکتروس می باشد (۳-۱). یکی از علل مهم هیپربیلی روبینمی، زردی همولیتیک ایزوایمیون نوزادی است (۳-۱). آنتی بادی IgG مادری معمولا در برابر گلبولهای قرمز نوزادی که ناسازگاری ABO یا Rh دارند، واکنش نشان داده و از جفت عبور کرده وارد جریان خون نوزاد شده و باعث همولیز می شود که آنمی و هیپربیلی روبینمی بهمراه خواهد داشت (۳). توصیه فعلی جهت درمان شامل فتوتراپی و تعویض خون است. در سالهای اخیر گزارشات متعددی در زمینه درمان هیپربیلی روبینمی ناشی از همولیز ایمیون نوزادی با IVIG مطرح شده است که نیاز به تعویض خون را کاهش داده است (۱۴-۴).

میزان مرگ و میر با تعویض خون ۳/۳–۰/۵۳ درصد گزارش شده است و عوارض تعویض خون شامل ناپایداری همودینامیک، آپنه، خونریزی ریه، ترومبوسیتوپنی، کواگولوپاتی، هیپوگلیسمی، اختلالات الکترولیتی، وازواسپاسم، ترومبوز عروقی، هیپرتانسیون، آریتمی، سپتی سمی،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان آیت ا... طالقانی، بخش اطفال، دکتر ناهید رستمی
(**email**: Rostami@sbmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۶/۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۱۱/۱۲

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

آنتروکولیت نکروزان و پرفوراسیون روده هستند. میزان این عوارض از ۵/۲– ۲/۸ درصد در گزارشات مختلف، متفاوت است (۴).

IVIG بطور گسترده در بیماریهای مختلف کودکان مورد استفاده قرار می گیرد و عوارض آن نادر است. ریسک تجویز IVIG کمتر از تعویض خون است (۱۴-۴). در سال ۱۹۸۷ اولین گزارش درمان موفقیت آمیز آنمی دیررس به دنبال ناسازگاری گروه خونی E با IVIG منتشر شد. بعد از آن درمان با IVIG برای زردی نوزادان با ناسازگاری ABO یا Rh استفاده شد (۴).

اگرچه مکانیسم عمل IVIG نامشخص مانده ولی توضیحات پیشنهادی شامل مهار فیدبکی سنتز آنتی بادی و همچنین اشغال گیرنده های Fc سلولهای هدف و در نتیجه جلوگیری از همولیز می باشد (۱۵). IVIG هم بعنوان پروفیلاکتیک در نوزادانی که شواهد همولیز ایزوایمیون را دارند در چند ساعت اول تولد و قبل از افزایش بیلی روبین به حد درمانی استفاده شده است و همچنین به عنوان درمانی وقتی که میزان بیلی روبین در زردی همولیتیک ایزوایمیون در حال افزایش باشد، استفاده می شود.

مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی تصادفی، کلیه نوزادان متولد شده در بخش زایمان بیمارستان آیت اله طالقانی بین فروردین ماه ۱۳۸۱ لغایت فروردین ۱۳۸۲ مورد بررسی قرار گرفتند.

نمونه مورد مطالعه در این پژوهش از ۸۰ نوزاد رسیده و سالم تشکیل می شد که بر اساس معیارهای ورود و خروج ذیل برای انجام پژوهش انتخاب شدند:

معیارهای ورود عبارت بودند از:

۱- نوزادان ترم که گروه خونی A یا B یا AB دارند و مادرانشان گروه خونی O دارند یا نوزادان ترم که Rh مثبت بوده و مادرانشان Rh منفی می باشند

۲- وزن نوزادان در محدوده طبیعی ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم باشد

۳- از شروع زردی نوزاد کمتر از ۲۴ ساعت گذشته باشد

و معیارهای خروج بدین قرار بود:

۱- نوزادانی که هم ناسازگاری ABO و هم ناسازگاری Rh داشتند

۲- سایر موارد همولیز و هیپربیلی روبینمی

۳- سابقه خانوادگی بیماری همولیتیک (مانند نقص آنزیم G6PD)

۴- وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم یا بیشتر از ۴۰۰۰ گرم

۵- آسفیکسی و ترومای زایمانی

۶- سابقه عفونت داخل رحمی

۷- هماتوم یا کبودی وسیع

۸- علائم sepsis

۹- مواردی که در اولین ویزیت اندیکاسیون تعویض خون داشتند. (اندیکاسیون تعویض خون در بدو تولد براساس بیلی روبین بند ناف صورت می گرفت)

۱۰- ترخیص با رضایت والدین قبل از اتمام درمان

لازم به ذکر است که در ابتدا رضایت والدین نوزادان جهت ورود به مطالعه، پس از توضیح کافی برای والدین اخذ گردید و اطلاعات لازم در مورد اهداف پژوهش در اختیار آنها قرار داده شد.

جهت اجرای تحقیق، پس از تشخیص زردی پاتولوژیک، نوزادان بطور تصادفی در دو گروه آزمایش و کنترل قرار گرفتند. ۴۰ نوزاد در گروه آزمایش و ۴۰ نوزاد باقیمانده در گروه کنترل قرار گرفتند.

پس از تعیین گروههای خونی و Rh، Hb، Retic، کومبس مستقیم، لام خون محیطی، بیلی روبین توتال و مستقیم و G6PD، درمان فتوتراپی برای هر دو گروه و درمان IVIG برای گروه آزمایش شروع شد.

در گروه آزمایش، نوزادان محلول ۵٪ IVIG (۵۰mg/ml) حل شده (Gammonativ, Biovitrum AB, Sweden) تحت دوز واحد ۱۰۰۰mg/kg (۲۰ml/kg) در طی ۴ تا ۶ ساعت دریافت کردند. همه نوزادان به منظور کشف عوارض جانبی احتمالی IVIG، شامل تغییرات ضربان قلب و فشار خون در طی دوره تزریق دارو، از نزدیک پایش شدند.

بیماران روزانه توسط اساتید و دستیار بخش ویزیت شدند. میزان بیلی روبین توتال و مستقیم قبل از درمان و ۸ ساعت بعد از درمان و سپس بر اساس شرایط بیمار اندازه گیری گردید. در کلیه بیماران، در صورت افت بیلی روبین توتال به حد ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر، فتوتراپی قطع و ۲۴ ساعت بعد بیلی روبین توتال و مستقیم اندازه گیری شد و در مواردی که افزایش غیر طبیعی (بیش از ۵ میلی گرم در ۲۴ ساعت یا بیش از ۰/۵ تا ۱ میلی گرم در ساعت) وجود نداشت، بیمار مرخص گردید و ۴۸ ساعت و یک هفته بعد از ترخیص مجددا در درمانگاه مورد معاینه قرار گرفت. لازم به ذکر است اطلاعات ضروری در هنگام ترخیص نوزاد توسط دستیار مسئول در فرم مخصوص ثبت شد.

در ادامه تحقیق پارامترهای زیر آنالیز شدند: کاهش بیلی روبین ۸ ساعت بعد از درمان، حداکثر میزان بیلی روبین،

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

تعداد نوزادانی که مجددا بستری شدند، مدت فتوتراپی، دفعات نیاز به تعویض خون، مدت بستری در بیمارستان، عوارض جانبی IVIG.

اندیکاسیون فتوتراپی و تعویض خون بر اساس سن بعد از تولد به ساعت و میزان بیلی روبین به شرح زیر انجام شد:

در گروه کنترل در صورت عدم پاسخ به فتوتراپی و یا بیلی روبین توتال ۲۰ میلی گرم یا بیشتر (بعد از ۴۸ ساعت اول) تعویض خون انجام شد. در گروه آزمایش نیز، در صورت عدم پاسخ به درمان فتوتراپی و IVIG و بیلی روبین توتال ۲۰ میلی گرم یا بیشتر (بعد از ۴۸ ساعت اول) تعویض خون انجام شد.

برای هر نوزادی که میزان بیلی روبین توتال وی بر اساس سن (ساعت) در منطقه پرخطر قرار می گرفت (جدول ۱) فتوتراپی شروع گردید و تعویض خون براساس اعداد ذکرشده در معیارهای ورود به طرح انجام گردید.

جدول ۱- وضعیت میزان بیلی روبین توتال بر حسب سن برای شروع فتوتراپی

سن نوزاد (ساعت)	میزان بیلی روبین برای شروع فتوتراپی (mg/dl)
۲۴	۸
۳۶	۱۱
۴۸	۱۳
۷۲	۱۵

در این مطالعه تستهای آزمایشگاهی زیر مورد استفاده قرار گرفت: بیلی روبین توتال و مستقیم سرم به روش DCA (دی کلروآنیلین)، و با سیستم Technicom RA-1000 اندازه گیری شد. هموگلوبین و هماتوکریت بوسیله آنالیز کننده خون اتوماتیک و با سیستم Sysmex اندازه گیری شد.G6PD بوسیله تست فلورسنت لکه ای G6PD چک شد. گروه خونی و Rh بوسیله تست Anti–A, Anti–B, Anti–D توسط بانک خون بیمارستان طالقانی چک شد. کومبس مستقیم و غیرمستقیم بوسیله سرم anti–human globulin و محلول آلبومین گاوی چک شد.

جهت تجزیه و تحلیل نتایج تحقیق از روشهای آمار توصیفی (میانگین، انحراف استاندارد، درصد، نمودار و جدول) و تحلیلی (t–test و Chi square) استفاده شد. جهت ورود و آنالیز داده ها از نرم افزار SPSS (version 11) استفاده گردید. P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

از ۸۰ نوزاد مورد بررسی، ۴۳ مورد پسر و ۳۷ مورد دختر بودند. میانگین وزن نوزادان در گروه آزمایش ۲۸۰±۳۲۸۴ گرم و در گروه کنترل ۲۳۴±۳۳۰۴ گرم بود. میانگین سن حاملگی نوزادان ۰/۸۸±۳۸/۵ هفته و میانگین سن بستری ۰/۴۲±۱/۷روز بود. ۱۹ نوزاد (۹ نوزاد از گروه آزمایش و ۱۰ نوزاد از گروه کنترل) ناسازگاری Rh و ۶۱ نوزاد باقیمانده (۳۱ نوزاد از گروه آزمایش و ۳۰ مورد از گروه کنترل) ناسازگاری گروه خونی داشتند.

از نظر آماری بین گروه آزمایش و کنترل در زمینه میانگین سن حاملگی، وزن موقع تولد، سن نوزاد و پراکندگی جنسی تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. در ضمن تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر هموگلوبین خون و میزان رتیکولوسیتوز وجود نداشت. جواب کومبس مستقیم به علت نوع تکنیک (خواندن ماکروسکوپی آگلوتیناسیون) برای همه نوزادان هر دو گروه منفی بود.

بین گروههای مورد بررسی به لحاظ غلظت بیلی روبین توتال قبل از مداخله تفاوت معنی داری وجود نداشت. پس از مداخله تفاوتهای معنی داری در هر دو گروه مورد و شاهد یافت شد. در گروه آزمایش بیلی روبین توتال از ۱/۷±۱۵/۹ به ۲/۰±۱۳/۱ (p<۰/۰۰۰۱) و در گروه شاهد از ۲/۰±۱۵/۲ قبل از مداخله به ۲/۲±۱۴/۲ بعد از مداخله رسید (p<۰/۰۰۱). از طرف دیگر تفاوت بین دو گروه مورد و شاهد پس از مداخله از نظر آماری معنی دار بود (p=۰/۰۱). همچنین میانگین مدت فتوتراپی در گروه آزمایش از گروه شاهد کمتر بود (۱۴/۰۵±۹۱/۶۲ در مقابل ۱۶/۷۷±۱۴۱/۴۷ ساعت، p<۰/۰۰۰۱)

نوزادان گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل نیاز کمتری به تعویض خون داشتند و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (۰/۵۹±۰/۲۷ در گروه آزمایش در مقابل ۰/۷۷±۰/۶۰ در گروه شاهد، p<۰/۰۵). به طوریکه ۵ نفر در گروه آزمایش و ۱۳ نفر در گروه شاهد به تعویض خون نیاز پیدا کردند. همچنین طول مدت بستری در نوزادان گروه آزمایش (۱/۱±۴/۹) به طور معنی داری کوتاهتر از گروه کنترل (۱/۲±۷/۳ روز) بود (p=۰/۰۰۰۱). همچنین گروه آزمایش کمتر از گروه کنترل نیاز به بستری مجدد داشت ولی از نظر آماری این تفاوت معنی دار نبود.

هیچ عارضه جانبی از IVIG مشاهده نشد. نیاز به تعویض خون مجدد در گروه آزمایش ۳ مورد و در گروه کنترل ۷ مورد بود.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

بحث

در این مطالعه اثر درمانی IVIG بر روی زردی همولیتیک ایزوایمیون نوزادان ترم بررسی شد. از یافته های مهم این تحقیق می توان بدین موارد اشاره کرد: تجویز IVIG، طول مدت بستری، طول مدت فتوتراپی، نیاز به تعویض خون و دفعات آن را کاهش می دهد.

مطالعات متعددی در مورد مصرف IVIG در زردی همولیتیک ایمیون نوزادان وجود دارد (۵، ۶، ۱۵، ۱۶). تمامی این مطالعات کاهش میزان نیاز به تعویض خون و مدت فتوتراپی را با مصرف IVIG تائید کرده اند. یافته های مطالعه حاضر در خصوص تأثیر تجویز IVIG برمیزان تعویض خون و مدت فتوتراپی پیشنهاد می کند که درمان فوق می تواند نیاز به تعویض خون را کاهش داده و طول مدت فتوتراپی را کم نماید که این یافته ها با نتایج تحقیق Mukahpadhyay (۱۶) و Alpay (۵) مطابقت دارد. البته تفاوتهایی در میزان کاهش تعویض خون در این مطالعات وجود دارد و علت آن احتمالا به تفاوت در دوز مصرفی IVIG مربوط می شود بطوریکه در مطالعه Alpay، میزان دوز مصرفی IVIG، ۱۰۰۰gr/kg و در مطالعه Mukahpadhyay، ۵۰۰mg/kg بود.

بنابراین تفاوت در زمان مصرف IVIG ، میزان مصرف آن و همچنین عددی از بیلی روبین که درمان با آن شروع می شود، می تواند تفاوت در میزان نیاز به تعویض خون در این مطالعات را توجیه نماید.

طول مدت فتوتراپی نیز در مطالعات مختلف در گروه دریافت کننده IVIG همراه با فتوتراپی کمتر از گروه کنترل (فتوتراپی تنها) بود (۵،۱۶). البته در دو مطالعه تفاوتی در طول مدت فتوتراپی مشاهده نشد (۱۵،۹). علت این مسئله شاید یکسان نبودن معیارهای شروع فتوتراپی و یا قطع آن باشد.

فاکتور دیگری که در این مطالعه بررسی شد طول مدت بستری بود که در گروه تحت درمان با IVIG کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد. در مطالعه حاضر حداکثر میزان بیلی روبین در گروه آزمایش به میزان معنی داری کمتر از گروه کنترل بود که مشابه برخی مطالعات پیشین می باشد (۱۶).

در این مطالعه میزان بستری مجدد در گروه آزمایش و کنترل نیز مورد بررسی قرار گرفت ولی تفاوت معنی داری از نظر آماری مشاهده نگردید. همچنین نیاز به تعویض خون مجدد در گروه کنترل ۷ مورد و در گروه تحت درمان با IVIG، ۳ مورد بود که این نتایج با نتایج مطالعات پیشین مطابقت دارد (۹، ۱۵، ۱۶).

در مطالعه فوق هیچ عارضه جانبی از درمان با IVIG مشاهده نشد که در واقع نتایج پژوهشهای پیشین را تایید می کند. البته در این تحقیق نمونه مورد مطالعه از نظر آنمی تاخیری مورد بررسی قرار نگرفت. اما در بعضی مطالعات ذکر شده است که در گروه دریافت کننده IVIG نیاز به میزان تزریق خون برای درمان آنمی تاخیری بیشتر بوده است (۵). در این مطالعه کومبس مستقیم همه نوزادان منفی گزارش شده بود که علت آن استفاده از تکنیک ماکروسکوپی بوده است.

بنابر این در نهایت یافته های این پژوهش چنین پیشنهاد می کند که تجویز درمانی IVIG می تواند شدت زردی همولیتیک ایمیون، نیاز به تعویض خون و دفعات آن، طول مدت بستری و طول مدت فتو تراپی را کاهش دهد. با وجود این مطالعات دیگری لازم است تا دوز مناسب، دفعات تجویز و زمان مناسب تزریق IVIG را تثبیت کند.

در پایان باید خاطر نشان ساخت از آن جا که تجویز IVIG ارزانتر و سالمتر از تعویض خون است توصیه می گردد در نوزادان با زردی همولتیک ایزوایمیون پژوهشهای بیشتری با تعداد نمونه بالاتر در مراکز مختلف کشور انجام شود و در صورت تائید نتایج پژوهش حاضر، استفاده از IVIG برای نوزادان واجد شرایط امکان پذیر گردد. همچنین تعیین گروههای خونی نوزادان و مادران به طور روتین در تمام بیمارستانها پیشنهاد می گردد تا در صورت شناسایی نوزادان در معرض خطر درمان مناسب و به موقع انجام شود. از طرف دیگر جهت مقایسه اثرات درمانی multidose IVIG با درمان single dose آن و نیز تجویز پروفیلاکتیک آن در مقایسه با نوع درمانی و همچنین مقایسه اثر دوز ۱gr/kg با ۵۰۰mg/kg آن انجام مطالعات گسترده تری پیشنهاد می گردد.

تشکر و قدردانی

از همکاران آزمایشگاه و مدارک پزشکی و بایگانی بیمارستان آیت ا... طالقانی که در جمع آوری اطلاعات ما را یاری نمودند، سپاسگزاریم.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

REFERENCES

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 592–8, 604–5.
2. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, editors. Oski's Pediatrics; Principle and Practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 197–206.
3. Fanaroff AA, Martin RJ, Miller MJ, editors. Fanaroff Neonatal–Perinatal Medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 1188–95, 1331–35.
4. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochran Library 2003; 3: Oxford: Update Software.
5. Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Paediatr 1999; 10: 216-19.
6. Dagoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. J Int Med Res 1995; 23: 264-71.
7. Silvia L, Spinelli I, Lydia E, Otheguy I, Miguel A, Larguia I. Postnatal use of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease treatment. J Perinatal Med 2001; 29(Suppl 1): 683-7.
8. Tanyer G, Siklar Z, Dallar Y, Yildirmak Y, Tiras U. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. J Trop Pediatr 2001; 47: 50-3.
9. Voto L, Sexer H, Ferreiro G, Tavosnanska J, Orti J, Mathet E, et al. Neonatal administration of high dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. J Perinat Med 1995; 23: 443-51.
10. Ergaz Z, Gross D, Bar-Oz B, Peleg O, Arad I. Carboxyhemoglobin levels in neonatal immune hemolytic jaundice treated with intravenous gammaglobulin. Vox Sang 1995; 69: 95-9.
11. Hammerman C, Vreman HJ, Kaplan M, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal immune hemolytic disease: Does it reduce hemolysis? Acta Paediatr 1996; 85: 1351-3.
12. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. Biol Neonate 1996; 70: 69-74.
13. Urbaniak SJ. ADCC (K-cell) lysis of human erythrocytes sensitized with rhesus alloantibodies. II. Investigation into the mechanism of lysis. Br J Haematol 1979; 42: 315-25.
14. Liley HG. Rescue in inner space: management of Rh hemolytic disease. J Pediatr 1997; 131: 340-42.
15. Gottstein R, Cooke RWI. Systemic review of intravenous immunoglobulin in hemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88(1): F6–F10.
16. Mukhopadhyay K, Norang A, Dutta S. Intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. Indian J Pediatr 2003; 70(9): 697-9.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]