

# תרומבוציטופניה חיסונית נרכשת של העובר והילוד בישראל - השכיחות לעומת המודעות למצב קליני מסכן חיים

תקציר:

לילך בונשטיין<sup>1</sup>  
רועי לאוטרבך<sup>2</sup>  
נרדין עטווה<sup>1</sup>  
נוהאד חדאד<sup>3</sup>

<sup>1</sup>בנק הדם והמעבדה לאימונולוגיה של טסיות וניטרופילים, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה  
<sup>2</sup>אגף נשים ויולדות, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה  
<sup>3</sup>המכון להמטולוגיה והשתלות מח עצם, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה

**הקדמה:** בתרומבוציטופניה חיסונית נרכשת של העובר והילוד, טסיות העובר נהרסות בתיוכם של נוגדני IgG שמקורם באם, וספירת הטסיות הנמוכה כתוצאה מהרס זה מסכנת את העובר והילוד בדמם במוח בכ-20% מהעוברים והילודים. ברוב המקרים המחלה מיוחסת לנוגדנים המכוונים כנגד אנטיגנים ייחודיים לטסיות המכוונים Human Platelet Antigens (HPA). שכיחותם של האנטיגנים השונים משתנה בין אוכלוסיות, ומכאן משתנה גם הסיכון ליצירת נוגדנים. נודעת חשיבות רבה לקביעת אבחנה, מאחר שהתרומבוציטופניה עלולה להישנות ואף להחמיר בהריונות הבאים. בהיעדר ביצוע ספירת דם שגרתית לכל הילודים בישראל תלויה האבחנה בערנותו של הצוות המטפל ובמידת מודעותו למצב מסכן חיים זה.

**מטרות:** לברר שכיחות האנטיגנים והיארעות הנוגדנים השונים כנגד טסיות באוכלוסיית מדגם ישראלית והערכת מידת המודעות לתופעה בישראל.

**שיטות מחקר:** מחקר עוקבה היסטורי הכולל נתוני חולים שהופנו לבירור במעבדה לאימונולוגיה של טסיות בין השנים 2015-2011 ונתונים קליניים מתיקיהם הרפואיים של ילודים שנולדו במרכז הרפואי רמב"ם בין השנים 2015-2010.

**תוצאות:** מסך 322 המקרים שנבחנו, ב-175 מהם (54.35%) נמצאו נוגדנים כנגד טסיות. הנוגדן השכיח ביותר היה anti HPA1a (41.85%) ואחריו anti HPA5b (28.75%). שכיחות האנטיגנים באוכלוסייה נמצאה דומה לשכיחותם באוכלוסייה הלבנה. שיעור של כ-80% מהילודים הופנו עקב תרומבוציטופניה בילוד שהתגלתה בספירת דם אקראית או לאחר שנמצאו סימני דמם, ו-13% מהמקרים הופנו עקב חשד לדימום במוח בהיריון. רק ב-22.6% מהחולים בוצע הבירור מיד לאחר הלידה ו-18.7% מהאימהות עם חשד לנוגדנים הופנו לבירור רק בתחילתו של הריון נוסף. כ-84% מהילודים עם תרומבוציטופניה חדה (acute) כלל לא הופנו לברור נוגדנים במעבדה.

**מסקנות:** התפלגות האנטיגנים של הטסיות באוכלוסייה הישראלית דומה להתפלגות באוכלוסייה הלבנה. מיעוט ההפניות ודחייתן מצביע על צורך בקביעת קווים מנחים לבירור ובהעלאת המודעות בקרב הגורמים המטפלים.

מילות מפתח: טסיות; נוגדנים כנגד טסיות; תרומבוציטופניה של הילוד; דמם במוח בעובר; תרומבוציטופניה. **KEY WORDS:** Platelets; Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia; F/NAIT; Human Platelet Antigens (HPA); Thrombocytopenia

Human Platelet Antigens (HPA). רוב האנטיגנים הם תוצאה של החלפת בסיס אחד ברצף הגן הגורמת לשינוי בחומצה אמינית בחלבון. עד היום אותרו 37 אנטיגנים כאלה [5,4]. שכיחותם של האללים השונים משתנה בין קבוצות אתניות שונות, ומכאן שסיכון יצירת נוגדנים סגוליים כתוצאה מריגוש המערכת החיסונית משתנה בהתאם. למעלה מ-80% ממקרי ה-F/NAIT באוכלוסייה הלבנה נגרמים כתוצאה מנוגדנים כנגד האנטיגן HPA1a באימהות שהגנוטיפ שלהן הוא HPA1bb [5]. לעומת זאת, באוכלוסיות מהמזרח הרחוק נפוצים יותר מקרים של תרומבוציטופניה בעובר וילוד שנגרמו כתוצאה מנוגדנים המכוונים כנגד האנטיגן HPA4b [6].

## הקדמה

תרומבוציטופניה חיסונית נרכשת של העובר והילוד – Fetal/ Neonatal alloimmune thrombocytopenia (F/NAIT), היא מצב שבו העובר (או הילוד) לוקה בתרומבוציטופניה (ספירת טסיות נמוכה מ- $150 \times 10^9$  טסיות/ליטר) כתוצאה מהרס הטסיות שלו בתיוכם של נוגדנים חוצי שלייה מסוג IgG שמקורם באם. הנוגדנים נוצרים בגופה של האם בעקבות ריגוש במהלך ההיריון מאנטיגנים הנמצאים על טסיות העובר ומקורם אב [3-1]. הרוב המוחלט של הלוקים ב-F/NAIT מיוחס לנוגדנים המכוונים כנגד אנטיגנים סגוליים (specific) לטסיות המכוונים

שכיחות התופעה מחד גיסא ואת רמת המודעות מאידך גיסא, ולהציע דרכים לצמצום הסיכון בעתיד.

### שיטות מחקר

נערך מחקר עוקבה היסטורי (רטרוספקטיבי). המידע נאסף מתיקי ארכיון של המעבדה לאימונולוגיה של טסיות ברמב"ם וכלל מקרים עם ברור מעבדתי מלא שהופנו למעבדה בין השנים 2011–2015 ומבדיקת סקר של האנמנזה הרפואית של ילודים שנולדו בבית החולים רמב"ם בין השנים 2010–2015. להערכת שכיחות האנטיגנים HPA1–5,9,15 באוכלוסייה בישראל, חושבה שכיחות אנטיגנים אלה בקרב האבות בלבד. כדי למנוע הטיה לא נכללו תוצאות שכיחות האנטיגנים בקרב האימהות (רק אימהות שייצרו נוגדנים או נחשדו שייצרו נוגדנים הופנו לבריור, ומכאן ששכיחותם של פנוטיפים הומוזיגוטיים בעלי הסתברות גדולה יותר ליצירת נוגדנים גבוהה יותר באוכלוסיית האימהות שהופנו למעבדה מהשכיחות באוכלוסייה הכללית). המחקר אושר על ידי ועדת הלסינקי של בית החולים רמב"ם.

### עיבוד סטטיסטי

עיבוד הנתונים נעשה בתוכנת SPSS גרסה 21. סטטיסטיקה תיאורית במונחים של ממוצעים, סטיות תקן, חציונים וטווחים בוצעה לכלל המשתנים במחקר. מובהקות נקבעה כאשר  $p < 0.05$ .

### תוצאות

במחקר נסקרו 523 ילודים הלוקים בתרומבוציטופניה או עוברים הלוקים ב-ICH שהופנו למעבדת הטסיות בשנים 2011–2015, מהם 322 חולים חדשים והשאר מצבים נשנים של משפחות שאובחנו בעבר והופנו שנית למעבדה למעקב עקב רמת נוגדנים בשבועות ההיריון השונים או עקב הריון נוסף.

שכיחות האנטיגנים HPA1,2,3,4,5,9,15 באוכלוסיית המחקר חושבה מתוך התפלגות שכיחויות ההפלוטיפים עבור שבעת האנטיגנים באוכלוסיית האבות (טבלה 1). בחלק מהילודים הבריור לא כלל את כל שבעת האנטיגנים (הבריור הגנטי המלא לשבעת האנטיגנים קיים רק משנת 2013), ולכן ומספרי המקרים שמהם חושבה השכיחות שונה בין האנטיגנים השונים. שכיחות האנטיגן HPA1a הייתה 84% לעומת 16% של האנטיגן HPA1b; האנטיגן HPA2a הופיע ב-87% וב-HPA2b ב-13% מהנבדקים, האנטיגן HPA3a הופיע ב-59% וב-HPA3b ב-41% מהנבדקים, האנטיגן HPA4a הופיע ב-100% מהנבדקים, האנטיגן HPA5a הופיע ב-85% וב-HPA5b ב-15% מהנבדקים, האנטיגן HPA9a הופיע ב-98.5% וב-HPA9b ב-1.5% מהנבדקים, והאנטיגנים HPA15a/b הופיעו ב-50% מהנבדקים.

נוכחותם של כל הנוגדנים כנגד טסיות (נוגדנים כנגד HPA, HLA ונוגדנים עצמיים) נבדקה בפלסמה של האימהות כחלק מבריור התרומבוציטופניה בילוד. מסך 322 החולים שנכללו במחקר, ב-175 (54.35%) נמצאו נוגדנים מסוג כלשהו וב-147 לא אותרו נוגדנים כלל (45.65%) (טבלה 2). מסך 175 האבחונים החיוביים, נוגדנים כנגד HPA הופיעו ב-94 מהם

שיעור של 27% מכלל הילודים עם תרומבוציטופניה חדה (ספירת טסיות מתחת ל- $50 \times 10^9$  טסיות/ליטר) לוקים במחלה כתוצאה מ-F/NAIT<sup>-</sup> העלולה לגרום לדמם במוח Intracranial (hemorrhage – ICH) ב-20%–30% מהעוברים או הילודים [8,7]. לאחר הלידה השפעתם של הנוגדנים על טסיות הילוד הולכת ומתמעטת והתרומבוציטופניה חולפת לאחר מספר ימים. ילוד עם F/NAIT<sup>-</sup> ייוולד בדרך כלל לאחר הריון תקין, במועד, לאם שספירת הטסיות שלה תקינה. בהיעדר ביצוע ספירת דם שגרתית לילודים מתגלה ספירת הטסיות הנמוכה רק כשיש סימני דמם בעור או דימום במוח או לאחר שספירת דם נלקחה בגלל סיבה אחרת. לכן יש לבדוק את קיומם של נוגדנים באם כדי לשלול או לאשש אבחנה של F/NAIT<sup>-</sup> בכל מקרה של תרומבוציטופניה (בעיקר חדה) בילוד, או בכל מקרה של ICH לא מוסבר במהלך הריון. חשיבות האבחנה נחוצה לתכנון הטיפול בילוד וחיונית ביותר גם למניעת הישנות התופעה בהריונות הבאים, שכן בנוכחות אי ההתאמה האנטיגנית בהריון הבא, צפויה התרומבוציטופניה לחזור ואף להחמיר בכ-90% מהילודים [9]. בעוברים ובילודים בסיכון מקובל לתת לאם טיפול מונע באימונוגלובולינים במינון גבוה (גרם/קילו/שבוע) החל מהשבוע ה-20 להריון ואף קודם לכן [10].

האבחנה של F/NAIT<sup>-</sup> במעבדה מבוססת על איתור נוגדנים כנגד האנטיגנים של הטסיות בפלסמת האם, אפיון האנטיגן כנגדו הם מכוונים, וקביעת גנוטיפ ההורים לאנטיגנים השכיחים ב-F/NAIT<sup>-</sup> בכלל והאנטיגן שכנגדו מכוונים הנוגדנים של האם ("האימהיים") בפרט. קביעת הגנוטיפ מאששת את אפיון הנוגדן ואף מאפשרת לחזות את הישנות התרומבוציטופניה בהריונות הבאים, שכן אם האב הומוזיגוטי צפויה התרומבוציטופניה לחזור ואף להחמיר בכל ההריונות הבאים, ואילו אם האב הטרוזיגוטי לאנטיגן צפויה אי ההתאמה להישנות רק ב-50% מההריונות הבאים [11,12]. בדיקות המעבדה הנדרשות לאבחון ואפיון נוגדנים ב-F/NAIT<sup>-</sup> כוללות בדיקת סקר נוגדנים שבה מבוצעת הצלבה בין נסיוב האם לטסיות האב במטרה לאתר נוגדנים בדם האם, לאפייין את הנוגדנים כנגד האנטיגנים השונים, ולקבוע את גנוטיפ ההורים והילוד לאנטיגנים של הטסיות לצורך אימות ממצאי אפיון הנוגדנים (נוגדנים ייווצרו רק במקרה של אי התאמה גנוטיפית) וניבוי של הסיכוי לתרומבוציטופניה בהריון הבא [13–15]. שונות גנוטיפית בין ההורים בהיעדר נוגדנים אינה מאפשרת לאבחן F/NAIT<sup>-</sup> אלא לאתר זוגות בסיכון.

בדיקות המעבדה לאבחון F/NAIT<sup>-</sup> ייחודיות ומורכבות, ורק מעט מאוד מעבדות בעולם מתמחות בביצוען. המעבדה לאימונולוגיה של טסיות הדם במרכז הרפואי רמב"ם מתפקדת כמעבדה הארצית המבצעת את כל הבדיקות הנדרשות לפי התקנים העולמיים הנקבעים על ידי ה-<sup>-</sup>ISBT's Platelet Immunology Working Party (PIWP), ומרכזת את כל הבדיקות מכל בתי החולים ומרפאות הקהילה בארץ.

### מטרות

F/NAIT<sup>-</sup> עלולה לגרום לתופעות קשות עד כדי דימום במוח בעובר או בילוד. התופעות הנגרמות מ-F/NAIT<sup>-</sup> עלולות לגרום למוות או לנזק נירולוגי נרחב. למיטב ידיעתנו שכיחותה של התופעה בארץ לא נבדקה עד כה. עבודה זו באה לבחון

**טבלה 2:**

התפלגות היארעות הנוגדנים השונים כנגד תסיות ב-322 חולים שהופנו לברור FNAIT. האחוזים חושבו מתוצאות אפיון הנוגדנים של האמהות כפי שנקבעו במעבדה לאמנולוגיה של תסיות ברמב"ם בשיטת Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA) (15), ואי ההתאמה אומתה גנטית

נוגדן	מס' החולים (%)
ללא נוגדנים	147 (45.6)
anti HLA	75 (23.3)
anti HPA1a	37 (11.5)
abti HPA5b	27 (8.4)
anti HPA1b	5 (1.6)
anti HPA2b	1 (0.3)
anti HPA3b	7 (2.1)
anti HPA5a	2 (0.6)
anti HPA15a	5 (1.5)
anti HPA15b	5 (1.5)
נוגדנים עצמיים של האם	6 (1.8)
anti HPA1a and anti HPA5b	1 (0.3)
anti HPA1a and anti HPA3a	1 (0.3)
anti HPA1a and anti HPA5a	1 (0.3)
anti HPA1a and anti HPA15b	1 (0.3)
נוגדנים עצמיים של האם	1 (0.3)
Total	322 (100)

נתוני המעבדה לאימונולוגיה של תסיות, כדי לבדוק את רמת המודעות ל-NAIT בברור תרומבוציטופניה בילודים, נמצא כי מתוך 31,952 ילודים בוצעו ספירות דם ל-7,370 (23.1%). תרומבוציטופניה (ספירת תסיות מתחת ל- $150 \times 10^9/L$ ) נמצאה ב-2,505 (34%) מהילודים ותרומבוציטופניה חדה (ספירת תסיות מתחת ל- $50 \times 10^9/L$ ) נמצאה ב-220 (2.98%) מהילודים שבוצעה להם ספירת דם. מבחינת תיקיהם הרפואיים של ילודים אלה נמצא כי 45 מתוכם נולדו במועד וללא גורמי סיכון גלויים אשר יכלו להסביר את ספירת התסיות הנמוכה. מתוך קבוצה זו רק שבעה ילודים הופנו לברור F/NAIT במעבדה, ובארבעה מהם נמצאו נוגדנים. שיעור של 84% מהילודים עם תרומבוציטופניה חדה לא הופנו או לא הגיעו לברור במעבדה לאחר שהופנו.

**דיון**

F/NAIT היא הסיבה השכיחה ביותר לתרומבוציטופניה חדה בעובר ובילוד, ועלולה לגרום להשפעות לוואי קשות עד כדי דימום במוח, נזק ניורולוגי נרחב או מוות. נודעת חשיבות רבה לאבחון F/NAIT בעיקר בהקשר לטיפול בהריונות הבאים, שכן במצבים של אי התאמה עלולה התרומבוציטופניה להישנות בעוברים הבאים ואף להיות חמורה יותר, אך ניתן למנוע זאת על ידי טיפול הולם באם במהלך ההיריון. הגורמים המטפלים הם רבים: רופא הילודים, המטולוג הילדים, ההמטולוג המטפל באם ורופא הנשים. לכן נודעת חשיבות גדולה להעברת המידע ביניהם ולהבאתו למודעות ההורים. למיטב ידיעתנו, זהו המחקר הראשון בארץ שנבדק בו שכיחות האנטיגנים

**טבלה 1:**

תוצאות השכיחות הגנוטיפית של אנטיגנים של תסיות באוכלוסייה הישראלית חושבו מתוצאות הברור הגנוטיפי של 318 אבות שהופנו למעבדת התסיות ברמב"ם, קביעת הגנוטיפ נעשתה בשיטת PCR-SSP או TaqMan using real-time PCR (20,19)

HPA15 N (%)	HPA9 N (%)	HPA5 N (%)	HPA4 N (%)	HPA3 N (%)	HPA2 N (%)	HPA1 N (%)	
78 (25)	235 (97.1)	227 (72.5)	241 (100)	112 (37.2)	233 (74.9)	220 (70.3)	aa
160 (51.3)	7 (2.9)	77 (24.6)	0	131 (43.5)	75 (24.1)	85 (27.2)	ab
74 (23.7)	0	9 (2.9)	0	58 (19.3)	3 (1)	8 (2.5)	bb
312 (100)	242 (100)	313 (100)	241 (100)	301 (100)	311 (100)	313 (100)	Total

(53.71%) ונוגדנים כנגד HLA נמצאו ב-75 מהם (23.3%). בקרב 61 חולים (18.9%) אותרו נוגדנים כנגד האנטיגנים של מערכת ה-HPA בלבד וב-32 (9.9%) אותרו נוגדנים כנגד HLA וכנגד HPA. בשלושה מקרים אותרו רק נוגדנים עצמיים של האם. הנוגדן השכיח ביותר היה HPA1a שהופיע ב-41 מתוך 98 מקרים (41.8%) (טבלה 2). הנוגדן השני בשכיחותו היה HPA5b, שהופיע ב-28 מתוך 98 מקרים (28.6%). לנוגדנים כנגד HPA3b ו-HPA15b נמצאה שכיחות דומה של 7.1%.

רמת המודעות לאבחון F/NAIT נבדקה על ידי ניתוח מועד ההפניה יחסית למועד הלידה ופילוח הגורמים המפנים. נמצא כי מסך 304 מקרים שלגביהם פורטה סיבת ההפניה, 256 (84.2%) הופנו עקב תרומבוציטופניה בילוד שהתגלתה בעקבות מציאת סימני דם או בעקבות ספירת דם בשל סיבה אחרת. מתוך סך חולים אלה, 188/256 (73.4%) הופנו בסמוך למועד הלידה וב-68/256 (26.6%) הופנו רק בתחילתו של ההיריון הבא. שני ילודים מתוך 304 הופנו האמהות עקב חשד לדימום במוח ("דימום מוחי") ו-37/304 הופנו עקב חשד לדימום במוח במהלך ההיריון, 19 מהם הופנו רק לאחר שההיריון הופסק או בתחילת ההיריון הבא אחריו. בסך הכול 39/304 (12.8%) הופנו עקב ICH או חשד לדימום בשלבי ההיריון והלידה. רק שלושה מתוך 304 (0.9%) הופנו לברור עקב אבחנה קודמת של F/NAIT במשפחה (אחות עם נוגדנים). הרוב הופנו לברור על ידי רופא ילדים 105/305 (34.4%), מרביתם (65%) רק מספר חודשים לאחר הלידה. שישים ותשעה (22.6%) הופנו על ידי רופא ילודים בתינוקיה/ בפגייה בסמוך ללידה, 71/305 (23.2%) הופנו על ידי רופא הנשים, 54/305 (17.2%) על ידי רופא המטולוג/קרישה של האם ו-6/305 (2%) הופנו ממכון גנטי.

מבחינת התפלגות אזורי המגורים של המשפחות שהופנו לברור נמצא כי 135/305 משפחות (42.7%) גרות באזור תל אביב והמרכז, 99/305 משפחות (31.3%) גרות באזור הצפון, 24/305 משפחות (18.4%) גרות באזור ירושלים ורק 24/305 משפחות (7.6%) גרות באזור הדרום. בהשוואה בין מספר ההפניות מבתי החולים השונים בין השנים 2012-2015 לעומת מספר ההפניות הצפוי שחושב על סמך מספר הלידות השנתי הממוצע בכל בית חולים כפי שהופיעו בדו"חות החברה הישראלית לרפואת אם ועובר (<http://www.vbac-israel.co.il/>) ולפי שכיחות F/NAIT של 1:1000 לידות, נמצא שיעור הפניה ארצי ממוצע של 39% בלבד.

במחקר משלים שנערך מנתוני היסטוריה של ילודים שנולדו בבית החולים רמב"ם בין השנים 2010-2015 בשילוב

מוגבר ליצירת נוגדנים כנגד HPA גם כשקיימת אי התאמה בין ההורים באחד מהאנטיגנים הללו או יותר. בנוסף, מן הממצאים עולה כי חוסר התאמה אנטיגני בין ההורים שכיח הרבה יותר משכיחות יצירת הנוגדנים ולכן אינו יכול לשמש לצורך אבחנה של F/NAIT אלא לצורך אימות נוגדנים וחישוב סיכוי תרומבוציטופניה בהריון הבא בלבד.

ב-F/NAIT נולד בדרך כלל תינוק עם תרומבוציטופניה לאם בריאה לאחר היריון תקין. בהיעדר נוהל של ביצוע ספירות דם לכל הילודים, מתגלה התופעה רק אם לילוד יש סימני דם או במקרה שנלקחה ספירה במחלקת ילודים מסיבה אחרת והתרומבוציטופניה התגלתה בעקבותיה. מתבקש היה כי כל אלה שהופנו למעבדה יהיו ממחלקות הילודים והפגים של בתי החולים אך במחקר נמצא כי 34% אחוז מהמשפחות הופנו ע"י המטולוג ילדים, לרוב כאשר התינוק כבר השתחרר מבית החולים, שבועות או חודשים אחרי הלידה. פער הזמנים והמעבר לטיפול של רופא אחר מעלים את הסיכון שבהעדר מודעות לחשיבות המעקב אצל האם המעקב לא יבוצע כנדרש ומקרים לא יגיעו לברור. בנוסף, למעלה מ-36% מהמקרים הופנו ע"י רופא הנשים או המטולוג מבוגרים. במקרים אלה ההפניה מבוצעת כחלק מברור ומעקב בהריון הבא והיא תלויה במודעותה של האישה לתופעה מאחר ועליה לעדכן את רופא הנשים אודות התרומבוציטופניה בהריון קודם. נתון זה מצביע גם על העובדה כי ב-36% מהמקרים לא בוצע ברור בסמוך ללידה הקודמת, דחייה אשר מעלה את הסיכון ל-F/NAIT גם בהריון הבא.

כאשר נמצא F/NAIT מוכח (עם נוגדנים), בעיקר על רקע הנוגדן HPA1a בנשים הומוזיגוטיות לאנטיגן HPA1bb, מומלץ לבצע בדיקות גם באחיות, כיוון שהסבירות להימצאות פנוטיפ זה באחיות גבוהה ומכאן גם הסבירות ליצירת נוגדנים ו-F/NAIT. למרות המספר הגדול של נשים עם פנוטיפ זה באוכלוסיית המחקר (52 נשים), מספר המשפחות שהופנו לבדיקה בעקבות גילוי נוגדנים באחות זניח (שלוש נשים) – עובדה המצביעה על חוסר מודעות אפשרי של המטפלים ו/או המטופלות.

את רמת המודעות לתופעת F/NAIT בארץ ניסינו למפות על ידי מיפוי גיאוגרפי של ההפניות למעבדה. תוצאות התפלגות אזור המגורים של המשפחות מלמד אותנו שיש תת הפנייה מאזור הדרום וירושלים והאזור בהשוואה לשאר האזורים. המגמה דומה גם במספר היחסי של ההפניות מבתי החולים וגם מהקהילה. השוואה בין מספר ההפניות הצפוי כתלות במספר הלידות ובין מספר ההפניות בפועל, מצביעה על שיעור הפנייה ארצי ממוצע של 39% בלבד, הנובע, מלבד חוסר מודעות, גם מקשיים מנהלתיים הקשורים להשגת התחייבויות כספיות לביצוע הבדיקות, קשיים במשלוח דגימות מבתי חולים מרוחקים ועוד.

### סיכום ומסקנות

זהו המחקר הראשון במינו שנעשה בארץ שנחקרה בו תופעת ה-F/NAIT ותופעת האנטיגנים והנוגדנים המעורבים בה. למרות ההטרורגניות הקיימת באוכלוסייה בישראל, התפלגות מרבית האנטיגנים של הטסיות דומה להתפלגות באוכלוסייה הלבנה. מודעות נמוכה לתופעה בקרב המטפלים ובקרב המשפחות

והנוגדנים המעורבים בגרימת F/NAIT לבחון את מידת המודעות לתופעה בארץ בקרב הגורמים העוסקים באבחונה. התפלגות האנטיגנים השונים של הטסיות (HPAs) נבדקה במהלך השנים באוכלוסיות רבות בעולם, אך מעולם לא באוכלוסייה הישראלית [www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/freqs]. בהשוואת גנוטיפ האנטיגנים בקרב 300 גברים ישראלים ללא סיווג למוצא, נמצאה שכיחות דומה של מרבית האנטיגנים בהשוואה לאוכלוסייה הלבנה (Caucasian), מלבד שכיחות גבוהה יותר של האנטיגנים HPA2b ו-HPA5b, הדומה לשכיחות שנמצאה באוכלוסיות ערביות מאזור המזרח התיכון. להבדלים אלה לא נמצאה משמעות סטטיסטית, ולכן, למרות שהמדגם שלנו היה גדול יחסית למדגמים אחרים בספרות, יהיה צורך במדגמים גדולים יותר המסווגים לתת אוכלוסיות מהמוצאים האתניים השונים באוכלוסייה הישראלית (אשכנזים, דרוזים, בדווים וכד') כדי לקבוע את מידת השונות. הפיזור השונה של האנטיגנים משפיע ככל הנראה גם על ההתפלגות השונה של הנוגדנים שנמצאה באוכלוסיית המחקר שלנו. שני הממצאים הבולטים ביותר הם שיעור נמוך יותר של נבדקים בהם הנוגדן שנמצא הוא HPA1a (למרות שהוא עדיין הנוגדן הנפוץ ביותר) ושיעור גבוה יותר של נבדקים שבהם הנוגדן שנמצא הוא HPA5b.

הנוגדן HPA1a אחראי ל-70%–80% מהיארעות ה-F/NAIT באוכלוסייה הלבנה [5] לעומת 41.8% באוכלוסייה שנבדקה במחקר זה, וזאת למרות שכיחות דומה של האנטיגנים HPA1a ו-HPA1b באוכלוסיית המחקר. אנו סבורים ששיעור היארעות הנמוך שנמצא במחקר זה נובע ככל הנראה מהשיעור הנמוך של הפנייה לבירור, מחסר בהפניה לבירור במצבים של דם במוח ותמותה בעובריים, או בשל אבחנה שנקבעה על רקע קליני בלבד ללא בירור במעבדה. השיעור הגבוה יחסית, 28.6% לעומת כ-13% בספרות, של הנבדקים עם נוגדנים כנגד HPA5b, תואם את השכיחות הגבוהה יותר של אנטיגן זה באוכלוסייה בישראל [16].

במחקר נמצא, כי ב-45% מהנבדקים שהופנו למעבדה בחשד ל-F/NAIT לא נמצאו נוגדנים כלל. אומנם תרומבוציטופניה בילוד יכולה להיגרם ממגוון רחב של סיבות קליניות נוספות כגון: זיהום, אספיקציה, מצוקה כלשהי של העובר או הילוד ועוד. אולם אנו משערים כי גם למועד הפנייה האם יש תרומה, שכן כיל הנוגדנים יכול לרדת מיד לאחר הלידה אל מתחת לסף רגישות הבדיקות. שיעור המקרים שבהם נמצאו נוגדנים כנגד טסיות גבוה יותר כשלילוד הייתה תרומבוציטופניה חדה, שבה ספירת הטסיות נמצאה נמוכה מ-50,000 טסיות למיקרוליטר (38.6%), לעומת ספירת הטסיות בילוד שהייתה מעל סף זה (25%). ממצא זה מתאים להמלצות בספרות לגבי חשיבות ביצוע הבירור ל-F/NAIT במצבים של תרומבוציטופניה חדה [10]. למרות המלצות אלה, בבחינת כלל הילודים שנעשתה להם ספירת דם ונמצאו עם תרומבוציטופניה חדה וללא גורמי סיכון אחרים, מצאנו כי 84% לא הופנו למעבדה להמשך בירור. נתון זה תואם גם ממצאים ממחקרים אחרים [7,17]. ממצא זה מצביע החשיבות שבהעלאת המודעות בקרב הצוותים המטפלים.

נוגדנים כנגד HLA נמצאו בשליש לערך מהנשים, לבד או בשילוב עם נוגדנים כנגד HPA. שיעור זה מתאים לדיווחים בספרות על נשים הרוכשות נוגדנים אלה בעקבות היריון [18], ולכן ניתן לשער כי נשים שייצרו נוגדנים כנגד HLA אינן בסיכון



**מחברת מכותבת: לילך בונשטיין**

בנק הדם, מרכז רפואי רמב"ם  
רחוב העלייה השנייה 8, חיפה

טלפון: 04-7772052

פקס: 04-7772905

דוא"ל: l\_bonstein@rambam.health.gov.il

וחוסר בקווים מנחים לבירור מעלה את הסיכון לאובדן מקרים בסיכון. מיעוט ההפניות בפועל יחסית למספר הלידות מצביע על צורך דחוף בפעולות הסברה והעלאת המודעות לתופעה בקרב הגורמים המטפלים השונים וכן צורך בקביעת קווים מנחים מוסכמים לבירור, שכן מדובר בתופעה מסכנת חיים ואיכות חיים הניתנת למניעה, אם תאובחן במועד.

**ביבליוגרפיה**

1. *Murphy MF, Williamson LM & Urbaniak SJ, Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: should we be doing it? Vox Sanguinis, 2002; 83 Suppl 1: 409-16.*
2. *Turner ML, Bessos H, Fagge T & al, Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. Transfusion, 2005;45(12): 1945-56.*
3. *Sullivan MJ, Peterson J, McFarland JG & al, A new low-frequency alloantigen (Kha<sup>b</sup>) located on platelet glycoprotein IIIa as a cause of maternal sensitization leading to neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion, 2015;55: 1584-1585.*
4. *Bonstein L & Haddad N, Taking a wider view on fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. Thromb. Res 2017;151 Suppl 1:S100-S102.*
5. *Davoren A, Curtis BR, Aster RH & al, Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion, 2004,44: 1220-1225.*
6. *Sachs UJ, Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. Thrombosis Research, 2013; 131 :Suppl S42-6.*
7. *Ohto H, Miura S, Ariga H & al, The natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. Transfusion Medicine, 2004;14(6): 399-408.*
8. *Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L & al, Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. Pediatrics, 2014; 133(4): 715-21.*
9. *Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K & al, Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. Pediatr. Blood Cancer,2005; 45: 176-183.*
10. *Curtis BR, Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015;171(5):671-82.*
11. *Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ Jr & AL, Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. Obstet Gynecol 2011;118:1157-63.*
12. *Brojer e, husebekk a, Dębska m & al, Fetal/ Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention. Arch. Immunol. Ther. Exp. (2016;64(4):279-90*
13. *Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J & al, A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. Haematologica, 2008;93(6): 870-7.*
14. *Heikal NM & Smock KJ, Laboratory testing for platelet antibodies, Am J Hematol., 2013; 88: 818-821.*
15. *Levin MD, de Veld JC, van der Holt B & van't Veer MB, Screening for alloantibodies in the serum of patients receiving platelet transfusions: a comparison of the ELISA, lymphocytotoxicity, and the indirect immunofluorescence method. Transfusion, 2003; 47: 72-77.*
16. *Keifel V, Santoso S, Weisheit M & Mueller-Eckhardt C, Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies, Blood, 1987; 70: 1722-1726.*
17. *Ohto H, Yamaguchi T, Takeuchi C & al, Anti-HPA-5b-induced neonatal alloimmune thrombocytopenia: antibody titre as a predictor. Collaborative Study Group Br. J Haematol. 2000 ;110(1):223-7*
18. *Tiller H, Killie MK, Skogen B, Oian P & al, Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. BJOG. 2009;116:594-8.*
19. *Kin KE, Kao KJ, Bray PF & al, The role of HLA antibodies in neonatal thrombocytopenia: a prospective study. Tissue Antigens,1996; 47: 206-211.*
20. *Hurd CM, Cavanagh G, Schuh A & al, Genotyping for platelet-specific antigens: Techniques for the detection of single nucleotide polymorphisms. Vox Sang 2002; 83: 1-12.*
21. *Arinsburg SA, Shaz BH, Westhoff C & Cushing MM, Determination of human platelet antigen typing by molecular methods: Importance in diagnosis and early treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Am. J. Hematol.2012; 87: 525-528.*

# שלשול? כאבי בטן? גזים? קלקול קיבה? קלבטן פורטה ושקט בבטן

חדש במאחדת!  
זמין בכללית,  
מכבי ולאומית

## קלבטן פורטה

קפלייה חזקה, בעלת השפעה  
כפולה מהרגיל



### הענות גבוהה לטיפול-עוצמה כפולה

כל קפלייה מכילה ריכוז כפול של החומר הפעיל, Bismuth Subsalylate 524 mg. מאפשר נטילת קפלייה בודדת למנה טיפולית, במקום שתי טבליות.

### מנגנון פעולה ייחודי

שילוב Bismuth Subsalylate במרכיבים הפעילים מאפשר פעילות אנטי בקטריאלית ואנטי וויראלית, יחד עם פעילות אנטי דלקתית ואנטי סקרטרורית.

### פרופיל בטיחותי גבוה

התרופה אינה פוגעת בפריסטלטיקה של המעי.

### מטיילים? קחו אתכם קלבטן פורטה!

מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea (TD)

### קלבטן פורטה מיועד להקלה במקרים של:

- ✓ כאבי בטן עוויתית ✓ שלשול ✓ בחילה ✓ גזים ✓ קלקול קיבה
- ✓ קשיים בעיכול ✓ מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea



\* מתחת לגיל 12 שנים  
השימוש בהנחיית רופא