

### نقص الصفائح الدموية عند الأم والجنين

مايكل ج. بايداس و نازلي حسين

#### نقص الصفائح الدموية المرتبطة بالحمل

يعاني ٥٪ تقريباً من النساء الحوامل من نقص الصفائح الدموية الحُملي في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل ولا يكون مرتبطاً بعواقب أمومية، جنينية أو وليدية [٢٠، ١]. على الرغم من أن الحد الأدنى الطبيعي لعدد الصفائح الدموية في الحمل يقدر بـ ١٠٦-١٢٠ x ١٠<sup>٣</sup> / ميكرو لتر، إلا أنه من المعروف جيداً أن عدد الصفائح الدموية قد ينخفض إلى ما هو أقل من ذلك، إلى حد يصل إلى ٧٠ x ١٠<sup>٣</sup> / ميكرو لتر، ويتصف نقص الصفائح الدموية الحُملي بالآتي: نقص طفيف في الصفائح الدموية غير مصحوب بأعراض، لا يوجد تاريخ سابق للإصابة بنقص الصفائح الدموية بخلاف مرات الحمل الفاتئة (خطورة حدوث تكرار للمرض ١٨٪)، يبدأ في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل، تُحل تلقائياً وتعود لطبيعتها بعد الولادة [٣]. إذا لم تنطبق هذه الصفات على المريض، لا بد من البحث وبشدة عن المسببات الأخرى لنقص الصفائح الدموية. يوصى باتخاذ التدابير التوليدية الروتينية للمريض، الجنين/الوليد أثناء الولادة.

#### تسمم الحمل أو مقدمة الارتجاج [Pre-eclampsia] / متلازمة HELLP

يحدث تسمم الحمل إلى نسبة تُقدر بـ ٥-٧٪ من إجمالي الحوامل وعادةً ما يكون مقترناً بنقص الصفائح الدموية. إن سبعة عشر بالمائة من النساء اللاتي أُصِبنَ بتسمم حمل شديد لديهن نقص في الصفائح الدموية [٤]. كما أنه في معظم الحالات يكون عدد الصفائح أكبر من ٥٠ x ١٠<sup>٣</sup> / ميكرو لتر، ومع ذلك فإن حوالي ٥٪ من الحالات من الممكن أن يكون فيها نقص الصفائح لدى الأم شديد، > ٥٠ x ١٠<sup>٣</sup> / ميكرو لتر. في معظم القواعد البحثية غالباً ما يعتبر وصول عدد الصفائح الدموية إلى أقل من ١٠٠ x ١٠<sup>٣</sup> / ميكرو لتر نقطة اقتراب للتوليد. في الحالات بالغة الخطورة، من الممكن أن ينطبق على المريض متلازمة HELLP (انحلال الدم، ارتفاع في وظائف الكبد LFT's، انخفاض عدد الصفائح الدموية) والتي تعرف عن طريق التغيرات المعملية المهمة. وفي مثل هذه الحالات يوصى بإجراء ولادة سريعة للجنين والمشيمة.

## طبيا

## الفرقية (بقع جلدية حمراء) قليلة الصفيحات الدموية المجهولة السبب

## Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)

الفرقية قليلة الصفيحات الدموية المجهولة السبب (ITP)، (وأيضاً تسمى فرقية التمنيع الإسوي قليلة الصفيحات الدموية) هي عبارة عن خلل في المناعة الذاتية. تقوم الأجسام المضادة الخاصة بالجهاز الشبكي البطاني المضادة للصفائح والتي تسمى الأجسام المضادة IgG بالبداية في عملية تكسير الصفائح. يعدُّ طحال الأم هو المركز الرئيس لإنتاج الأجسام المضادة ويليه نخاع العظام. يؤدي تكسير الصفائح إلى نقص الصفائح الدموية عند الأم. بالإضافة إلى ذلك، من الممكن أن تعبر الأجسام المضادة IgG المضادة للصفائح خلال المشيمة مسببة نقص الصفائح الدموية لدى الجنين. عند اكتشاف بداية نقص الصفائح الدموية أثناء الحمل، فإن تشخيص ITP يتم عن طريق التشخيص بالاستبعاد، وذلك بعد استبعاد جميع المسببات الأخرى لحدوث نقص الصفائح الدموية. إن الأدلة على الإصابة ب ITP تتضمن: نقص الصفائح الدموية، بينما عدد كريات الدم الحمراء والبيضاء يكون طبيعياً، عند اتخاذ مسحة من الدم يتبين لنا زيادة نسبة الصفائح الكبيرة الحجم، ونتائج طبيعية لاختبارات تجلط الدم، وعند اتخاذ خزعة من نخاع العظام يتبين لنا زيادة في حجم وعدد الخلايا كبيرة النواة (وهي التي تنتج الصفائح الدموية)، ولا يوجد أية أسباب معروفة أخرى لنقص الصفائح الدموية.

إن ١٠٪ تقريباً من الأجنة معرضين لخطورة الإصابة بالنقص الشديد في الصفائح الدموية (عدد الصفائح أقل من  $100 \times 10^9$  /ميكرو لتر). قد يحدث نزيف داخل الجمجمة لنسبة أقل من ١٪ من الحالات مما يؤدي إلى خطورة الإصابة بحالة مرضية خطيرة [٦]. إن إثنين لكل ١٠٠,٠٠٠ من المواليد كنسبة تقريبية معرضين للإصابة بنزيف داخل القحف نتيجة ل ITP. و حالياً، لا يوجد طرق كافية للتنبؤ بالنقص الشديد للصفائح الدموية عند الجنين. إن العلاقة بين عدد الصفائح الدموية الخاصة بالأم والجنين غير قوية، علاوة على ذلك فإن العلاقة بين الأجسام المضادة الجائلة للصفائح IgG الخاصة بالأم، والأجسام المضادة المرتبطة للصفائح وعدد الصفائح عند الجنين ضعيفة. نظراً لندرة الآثار التي تترتب على نقص الصفائح الدموية الناتجة عن ITP، فإنه من المناسب إجراء التدابير التوليدية الروتينية في معظم الحالات سواء أكانت بداية جديدة للإصابة ب ITP أم إصابة مزمنة ب ITP [٧، ٢١-٢٩].

يوصى باتباع أساليب أكثر شدة أثناء المخاض وعملية الولادة وذلك في بعض الحالات المصابة ب ITP (الأشقاء المصابين سابقاً بنقص شديد في الصفائح الدموية ونزيف داخل القحف). في هذه الحالات النادرة، يجب اتخاذ عينة من دم الجنين، لحساب عدد الصفائح عند الجنين، وذلك لتحديد الطريقة التي ستتم بها الولادة. فإذا لوحظ وصول نقص الصفائح الدموية في العينة المأخوذة من دم الجنين إلى حد معين (عدد الصفائح  $< 100 \times 10^9$  /لتر)، فإن هناك خيارات متاحة مثل نقل الصفائح داخل الرحم و/أو إجراء ولادة قيصرية.

تتوقف التدابير الخاصة بـ ITP قبل الولادة على عدة عوامل، تتضمن مدى خبرة المريض بـ ITP، وجود شروط طبية أخرى متعلقة بالموضوع، مدى تصلب وشدة نقص الصفيحات الدموية، و العمر الحملّي الذي يحدث عنده الإصابة. عند اكتشافه مبكراً أثناء الحمل، ينصح بمعالجة نقص الصفيحات الدموية إذا كان عدد الصفيحات عند الأم أقل من المتوسط بين  $10 \times 30$  /ميكرو لتر -  $10 \times 50$  /ميكرو لتر أو إذا كان مصحوباً بأعراض.

إن إعطاء الأدوية الستيرويدية هو الخط الأول في العلاج (بريدنيزولون ١ مجم/كجم في اليوم). يعدُّ العلاج النبضي باستخدام ديكساميثازون هو أحدث طرق العلاج، وعلى النقيض للبريدنيزولون فإن الديكساميثازون هو العلاج الستيرويدي الأولي المفضل، حيث إن الحقيقة المعطاة هو أنه يكون مصحوباً بسرعة زيادة في عدد الصفيحات، بالنسبة للمرضى غير الحوامل. و التجارب العشوائية مطلوبة بشكل كافٍ لتفسير هذه المسألة. هناك خيارات أخرى لعلاج النقص الشديد للصفيحات الدموية يتضمن الحقن الوريدي باستخدام جاما جلوبيولين (IVIG) بجرعات علاجية منتظمة تتراوح نسبتها من  $400$  مجم/كجم/يوم لمدة ٣ أيام إلى جرعات أعلى (١ جم/كجم/يوم). و أيضاً يعتبر الجلوبيولين المناعي Rh (WinRho) خياراً علاجياً لمرضى ITP ذوي عامل ريسوس موجب [١٠]. يعدُّ فقر الدم المتوسط من الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج. لا بد من التحفظ عند استئصال الطحال في معظم الحالات المستعصية وذلك نتيجة للمخاطر التي ستواجه الأم والجنين عند استئصاله جراحياً. على الرغم من أن استئصال الطحال مبدئياً يحسن من حالة الأم المصابة بنقص الصفيحات الدموية، إلا أن نقص الصفيحات من الممكن أن يعاود مرة أخرى.

إن الخطورة الرئيسية التي تواجهها الأم عند الولادة هي النزيف. يعدُّ عدد الصفيحات الأمومية  $10 \times 50$  /ميكرو لتر أمناً للولادة المهبلية أو الولادة القيصرية. بالنسبة للتخدير المخواري (المتعلق بالجهاز العصبي المركزي)، فإن عدد الصفيحات  $10 \times 80$  /ميكرو لتر يعتبر كافياً لوضع قسطرة [١١]. يعتبر نقل الصفيحات هو الخيار العلاجي الفوري لعلاج نقص الصفيحات الدموية أثناء الولادة. بعد الوضع، يجب تجنب الأدوية العلاجية المصحوبة بمخاطرة زيادة النزيف (على سبيل المثال العوامل غير الستيرويدية المضادة للالتهاب).

عند حدوث نقص في الصفيحات الدموية حديثي الولادة لأم تعاني من ITP، فإنه يجب إجراء تعداد متسلسل للصفيحات الخاصة حديث الولادة. يرتبط نقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة بالأم التي أجري لها استئصال طحال سابقاً، عدد الصفيحات عند الأم  $< 10 \times 50$  /ميكرو لتر، ونقص الصفيحات عند حديثي الولادة الأشقاء. يتطلب نقص الصفيحات الدموية الشديد لدى حديثي الولادة (النسبة  $< 10 \times 20$  /ميكرو لتر) تصحيحاً عاجلاً. يعدُّ نقل الصفيحات هي الكيفية الأسرع لتصحيح نقص الصفيحات الدموية.

## الفرفرية القليلة الصفيحات الخثرية ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية (المصابين بتسمم بولي) (TTP)

### Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome

الفرفرية القليلة الصفيحات الخثرية (TTP) ومتلازمة انحلال الدم اليوريمي (HUS) هي أمراض خثرية ناتجة عن اعتلال الشعيرات الدموية الدقيقة حيث يحدث تكدس للصفائح داخل الأوعية مسببا نقص أكسجين موضعي [١٢]. مؤقت والتي تشبه تلك التي تحدث في حالات تسمم الحمل ومتلازمة HELLP أثناء الحمل. وتتسم هذه الأمراض بنقص الصفيحات الدموية وفقر الدم الانحلالي. وغالباً ما تسبب فشل في أعضاء الجسم كما أنها تحدث بمعدل حالة واحدة لكل ٢٥,٠٠٠ حالة من الحوامل. وتتميز الفرفرية الخثرية القليلة الصفيحات بخمس صفات وهي: حمى، فقر الدم الانحلالي، ونقص الصفيحات الدموية، وأعراض عصبية، وخلل في وظائف الكلى. نادراً ما يرتفع نيتروجين يوريا الدم (BUN) والكرياتينين إلى معدلات أعلى من ١٠٠ و٣مجم/ديسيلتر، على التوالي. يكون TTP أكثر شيوعاً عند النساء في العقد الثاني والثالث من أعمارهن. يتميز HUS عن TTP بأنه يكون مصحوباً بقصور أخطر في وظائف الكلى، ارتفاع في الضغط، كما أن له أعراض عصبية أقل وهو مرض يصيب الأطفال في المقام الأول. في العقد الأخير، تم تفسير الخصائص الفسيولوجية المرضية المهمة الخاصة بـ TTP. لقد ثبت أن المرضى المصابين بـ TTP الوراثي لديهم نقص شديد في ADAMST13 [١٤, ١٣]. ADAMST13 هو عبارة عن ديستجرين (ببتيدات غنية بالحمض الأميني سستين) وميتابروتينيز (إنزيمات حالة للبروتين يدخل المعدن في آليتها التحفيزية) مع ثرومبوسبوندين من النوع ١ (بروتين يعمل على زيادة نمو الأوعية الدموية الجديدة) والذي يدخل في تنظيم حجم العامل فون ويلليبراند vWF. والأخير هو المنظم الرئيس لآلية التصاق وتكدس الصفائح داخل الشعيرات الدموية. يعمل نقص ADAMST13 على حدوث خلل أو ضعف في انقسام vWF، مما يؤدي إلى تكوين جلطات غنية بالصفائح الدموية في الشعيرات الدموية وحدوث أعراض نقص الأكسجين الموضعي في الأعضاء الطرفية. يوجد طرق معملية وسريية متنوعة لتوضيح الحالات المصابة بـ TTP المكتسب. إن معدلات ADAMST13 الموجودة في البلازما بالنسبة للحالات المصابة بـ TTP قد تم توثيقها. على أية حال فإنه في حالات TTP المكتسبة، يجب القيام بدراسات أكثر لمعرفة مدى جدوى معدلات ADAMST13 الموجودة في البلازما في التنبؤ بتخفيف حالة المريض أو تحديد نسبة الوفيات. إن ٣٧٪ من المرضى الذين يعانون من نقص شديد في ADAMST13 يظهر لديهم انتكاسات بالمقارنة إلى ٦٪ من هؤلاء الذين لا يوجد لديهم نقص شديد في ADAMST13 (عند قياس معدلات ADAMST13 في الحالات الحادة). أثناء الإشفاء، من نوبة الإصابة الحادة بـ TTP، فإن المعدلات غير الملحوظة من ADAMST13 في المرضى الذين يعانون من نقص شديد في ADAMST13 تكون باستمرار مرتبطة بنسبة ٣٨٪ احتمال خطورة حدوث انتكاسة، مقارنة بنسبة ٥٪ من الخطورة التي تمثلها المعدلات الملحوظة. لقد ثبت أن وجود الأجسام المضادة ضد ADAMST13 تنبئ بحدوث انتكاسة كما هو الحال في حالة وجود معدلات قليلة من ADAMST13 الموجودة في

البلازما والتي يعدُّ مُنبئاً لحدوث انتكاسة. إن القيمة التنبؤية السالبة يعدُّ أعلى من القيمة التنبؤية الموجبة الخاصة بمعدلات وجود ADAMST13 في البلازما وذلك فيما يتعلق بخطورة حدوث انتكاسة في الحالات المعافاة (٩٥٪ مقابل ٢٥٪) [١٥].

عادة ما يرتبط TTP إلى حد بعيد بالحمل، حيث يؤثر حدوثه عند النساء في فترة إنجاب الأطفال (١٢ - ٢٥٪ من الحالات التشخيصية متعلقة بالحمل)، حيث يتم تشخيص ٧٥٪ من الحالات عند إقتراب موعد الولادة. إن الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل وفترة ما بعد الولادة هي الفترات المحتملة لظهور TTP. غالباً ما تكون الصورة السريرية للمرض أثناء الحمل غامضة. وكثيراً ما يتضمن التشخيص التفريقي TTP، HUS، تسمم حملي شديد ومتلازمة HELLP. مؤخراً، تم اكتشاف ظهور خصائص وسمات مشيمية تسمى علامة رجل الجليد snowman "sign" وذلك في مشيمات المرضى الذين يعانون من TTP. وهي تشير إلى وجود مناطق يحدث فيها تعاقب لانقباض الأوعية وانسائها [١٦].

لقد ثبت من خلال التقارير المسجلة لعدد ١٩ من النساء اللاتي حملن ٣٠ مرة بعد معافاتهم من TTP/HUS أن ٥ من ١٩ سيدها عاودهن المرض في مرات الحمل اللاحقة (لكن ٢ من الممكن أن يكون لديهن تسمم حمل شديد). كما أنه ثبت أيضاً في هذه التقارير حدوث مضاعفات أثناء الحمل عبارة عن نقص في وزن الجنين، تسمم حمل ومتلازمة HELLP. إنه من الجدير بالاهتمام أن نذكر أن نقص ADAMST13 يتسبب في حدوث متلازمة خلقية موروثية تسمى متلازمة أبشو- شولمان Upshaw- Schulman، والتي تتميز بنقص متوسط في الإنزيمات الموروثة. ويحدث هذا النقص في مراحل الطفولة.

إن الطرق المختلفة لعلاج TTP متاحة أثناء الحمل، كل له مخاطره ومنافعه. يعدُّ رحلان البلازما (فصل ومعالجة ثم إعادة مكونات البلازما إلى الدورة الدموية) ونقل الدم التبادلي من طرق العلاج القياسية المستخدمة والتي تصاحبها مخاطر عدوائية (مسببة للعدوى) وخطارية، خاصة أنها تصل عن طريق الدخول من خلال الأوردة. هنالك طرق علاج متنوعة أخرى تتضمن الستيرويدات، إعطاء جاما جلوبيولين عن طريق الحقن الوريدي واستبدال بعض مكونات الدم. يعتبر Rituximab دواء معتمد من قبل إدارة الأدوية والطعام (FDA) وهو عبارة عن أجسام مضادة من فأر/إنسان مركبة بالهندسة الوراثية والخاصة بمولد المضاد CD20 في الخلايا الليمفاوية B الطبيعية والخبيثة. وهو عبارة عن عقار من الدرجة C. كما أن إخراج العقار عن طريق لبن الأم غير معروف السبب. لقد أثبتت الأبحاث المجرأة على الحيوانات حدوث آثار عكسية تتضمن قلة خلايا B وتثبيط المناعة. إن العلاج الكيميائي والعوامل المضادة للصفائح لن تكون ضمن الخيار الأول، كلما أمكن ذلك. ومع ذلك، فإنه عند حدوث انتكاسة مهددة للحياة، ولا تستجيب للخط العلاجي الأول، فلا بد من التفكير في العوامل غير المستحبة.

عادة ما يتقدم ويتطور مرض HUS عند وجود مرض معوي سابق. في حالة الإصابة بـ TTP يكون نقص الصفائح الدموية والنزيف أكثر شدة. فصادة البلازما هي الطريقة التي تعالج بها متلازمة الانحلال الدموي اليوريمي. تتدهور حالة المرضى الذين يعانون من مرض TTP تدريجياً مما يجعله مرضاً مميتاً (تقريباً ٩٠٪ من الحالات) ما لم يعالج. من الممكن أن يحدث كلا المرضين TTP و HUS بعد الحمل الطبيعي أو بعد الإصابة بتسمم الحمل. وعلى عكس تسمم الحمل فإن التوليد لا يرتبط بالحمل.

### العدوى

إن نقص الصفائح الدموية لدى الأم، من الممكن أن ينتج عن وجود عدوى فيروسية أو بكتيرية والتي لا علاقة لها بالحمل. فيروس نقص المناعة عند الإنسان (HIV)، الفيروس المضخم للخلايا (CMV)، Epstein Barr، وفيروسات الكبد الوبائية B و C جميعها عدوات فيروسية من الممكن أن تتسبب في نقص مؤقت للصفائح الدموية. نقص الصفائح الدموية هو أول ما يكتشف سريريا عند ١٠٪ من المرضى المصابين بفيروس HIV، على الرغم من وجوده في أي وقت خلال فترة المرض. تتفاوت شدة نقص الصفائح، في ٥٪ من الحالات التي يصل معدل نقص الصفائح فيها إلى اقل من  $10 \times 10^3$  /ميكرو لتر [١٨]. لا بد من إجراء اختبارات روتينية لفيروس HIV عند الأفراد الذين تم تشخيص نقص الصفائح الدموية حديثاً لديهم.

### دوائياً

يوجد عدد لا حصر له من الأدوية العلاجية تحت تصرفنا والتي من الممكن أن ينتج عنها نقص الصفائح الدموية. إن الأدوية المحفزة لزيادة نقص الصفائح الدموية هي بوساطة المناعة عند معظم الحالات. من الأدوية الشائعة والمستخدمه أثناء الحمل هيبارين، أسيتامينوفين وتراي ميثوبريم- سلفاميثوكسازول. بسبب الاستخدام واسع الانتشار للهيبارين أثناء فترة الحمل، أصبح نقص الصفائح الدموية الناتج عن العلاج بالهيبارين هو الأكثر شيوعاً في مجالنا. وهذا يحدث عادة بعد مرور ٤-١٠ أيام من بداية العلاج [١٩]. وهناك نوعان، النوع ١ هو نقص الصفائح الدموية المتوسط والذي يتميز بأنه يحدث مبكراً (خلال يومين) ويظل طبيعياً مع الاستخدام المستمر للهيبارين. ويعتقد أن جزيئات الهيبارين تعمل على التنشيط المباشر للصفائح. النوع ٢ وهو الأكثر شدة حيث يعتقد وجود خلل مناعي متوسط، نتيجة تكوين مركبات معقدة مكونة من عامل صفائح ٤ والهيبارين. حيث يرتبط الجلوبيولين المناعي بهذه المركبات المعقدة ثم تقوم بتنشيط الصفائح مما ينتج عنه تجميع لهذه الصفائح وفي النهاية، نزع سابق لأوانه من الدورة الدموية الطرفية. من الممكن أن يستدل على النوع ٢ HIT وذلك بواسطة تحليل السريبتونين المنطلق، تحليل الهيبارين المحفز لتجميع الصفائح، قياس التدفق الخلوي،

التحليل المناعي للطور الصلب. على الرغم من ارتباط حدوث نقص في الصفيحات الدموية، وحدوث جلطات شريانية ووريدية بهذه الحالة، فإن الأسباب تظل غير معروفة. ١٠-٢٠٪ كنسبة تقريبية من المرضى سوف يعانون من انخفاض ملحوظ في عدد الصفيحات أثناء استخدامهم الهيبارين، ومع ذلك فإن ٠.٣-٣٪ فقط ينتمون إلى النوع ٢. لا يرتبط الهيبارين ذو الوزن الجزيئي القليل بقوة بحدوث نقص في الصفيحات الدموية مثل ما يحدث في حالة الهيبارين غير المجزأ [٢٠]. يتم علاج معظم الحالات التي تعاني من النوع ٢، عن طريق وقف استخدام الهيبارين. ومع ذلك، ونظراً للخطورة التي تسببها الجلطات فإنه يجب البحث عن مضاد بديل للتجلط. إذا لم يوجد دليل على وجود جلطة فعلية لدى المريض، فإنه يوصى بإعطاء Fondaparinux كجرعة وقائية، بينما عند وجود جلطة قائمة، فإنه يوصى بأخذ Fondaparinux كجرعة علاجية، يعدُّ Fondaparinux دواء من الدرجة B، ولا يعبر المشيمة، ولكنه لم يجاز من قبل FDA للاستعمال أثناء الحمل.

إن التشخيص التفريقي لنقص الصفيحات الدموية واسع وطرق معالجته متفاوتة جداً حسب المسبب لكل حالة [الجدول رقم ١، ٤]. بعض الإجراءات يجب أن تأخذ الاهتمام الحذر لأفضل معالجة لهؤلاء المرضى مثل الانتباه بعناية إلى تاريخ المريض، الكشف السريري، والدراسات المعملية.

### نقص الصفيحات الدموية الجنينية

يعرف نقص الصفيحات الدموية والجنينية، بأن عدد الصفيحات يكون أقل من ١٥٠,٠٠٠ / ميكرو لتر، وهو غير شائع نسبياً، ويوجد عند ١٪ من الحالات [١]. في عدد كبير من العينات المتسلسلة المأخوذة من دم الجنين (عدد = ٥٢١٥) والتي أظهرت دلالات مختلفة، أثبتت مجموعة دافوس Dafoe's أن ٢٤٧ من الأجنة لديهم عدد صفيحات  $\geq 10 \times 10^3$  / ميكرو لتر [٢١]. لقد وجد القائمون على الدراسة أن عينات الدم المأخوذة في الفترة ما بين ١٧-٤١ أسبوع تبين أن متوسط عدد الصفيحات الجنينية  $245 \pm 65 \times 10^3$  / ميكرو لتر. إذا كان عدد الصفيحات أعلى من ٥٠,٠٠٠ / ميكرو لتر فإنه ليس محتملاً أن تسبب نتائج أو أعراض جسيمة. ومع ذلك، فإنه عند انخفاض عدد الصفيحات الجنينية إلى ما هو أقل من ذلك قد تظهر نتائج جسيمة، أخطرها هو حدوث نزيف تلقائي داخل القحف (الجمجمة). يوجد عدد كبير من الأسباب المختلفة المسببة لنقص الصفيحات الدموية منها خلل مناعي، عدوى جنينية، وأسباب وراثية. يعدُّ نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد المخالف (AIT) هي أكثر الأسباب شيوعاً لحدوث نقص شديد في الصفيحات الدموية؛ وذلك لأن النقص الشديد في الصفيحات الدموية الجنينية/الوليدية يكون مرتبطاً بآثار عكسية جسيمة، خاصة AIT، ولقد قمنا بوضع الخطوط العامة لفهم هذه الأمراض.

الجدول رقم (١، ٤). خصائص نقص الصفيحات الدموية عند الحامل.

العلاج	مدى شدة الإصابة بنقص الصفيحات الدموية	الصفات السريرية	الموعد الذي يتم فيه التشخيص	
معالجة توقعية	متوسط	عادة غير مصحوب بأعراض	الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل	نقص الصفيحات الدموية المتعلقة بالحمل
العلاج بإنهاء الحمل	خفيفة إلى شديدة	إرتفاع في ضغط الدم، خلل في وظائف الكلى ربما خلل في مكونات الدم أو وظائف الكبد. من الممكن أن يحدث صداع، تغيرات في الرؤية، عدم إرتياح في المعدة، بروتين في البول	من الثلاثة أشهر الوسطى إلى الأخيرة من الحمل	تسمم الحمل
العلاج بإنهاء الحمل	خفيفة إلى شديدة	خلل في وظائف الكبد وإختلال دموي. من الممكن أن يحمل أعراض تسمم الحمل	من الثلاثة أشهر المتوسطة إلى الأخيرة من الحمل	متلازمة HELLP
كورتيكوستيرويد الحقن الوريدي باستخدام IgG إستئصال الطحال	شديدة	عادة غير مصحوبة بأعراض عادة ما يكون المريض له تاريخ للإصابة بـ ITP يمكن أن يكون مصحوبا بكدمات غير عادية	متغيرة	نقص الصفيحات الدموية مجهولة السبب
فصل وإستبدال البلازما	شديدة	إضطراب عصبي، حمى، فقر دم ناتج عن إختلال الدم	من الثلاثة أشهر المتوسطة إلى الأخيرة من الحمل	فرقية نقص الصفيحات الدموية الخنارية (ITP)
فصل وإستبدال البلازما	شديدة	إرتفاع في ضغط الدم، خلل في وظائف الكلى، فقر الدم الناتج عن إختلال الدم من الممكن أن يحدث أعراض عصبية وحمى تسببه عدوى معوية	من الثلاثة أشهر المتوسطة إلى الأخيرة من الحمل	متلازمة إختلال الدم البوريمي
علاج متوقع ضد الفيروس القهقري (Retrovirus)	عادة خفيفة	من الممكن أن تكون غير مصحوبة بأعراض وقد يعاني المريض من وعكة صحية أو إرتفاع طفيف في درجة الحرارة من الممكن أن تكون مصحوبة بفقر دم متوسط وقلّة عدد كريات الدم البيضاء	متغيرة	عدوى نقص المناعة الفيروسية (HIV)
توقف الهيبارين علاج بديل بإستخدام مضاد للتجلط وذلك لعلاج الجلطات الناتجة	خفيفة إلى متوسطة	عادة ما تحدث بعد أسبوعين من إستخدام الهيبارين جلطات وريدية وشرائية	متغيرة	نقص الصفيحات الدموية الناتجة عن تحفز الهيبارين

### نقص الصفائح الدموية للاختلاف المناعي الخاص بحديثي الولادة

يشير نقص الصفائح الدموية المناعية للاختلاف المناعي في حديثي الولادة (NAIT) إلى وجود خلل حيث تحتوي الصفائح الجنينية على مولد المضاد الموروث من الأب والذي تفتقده الأم [٢٢]. تعبر هذه الأجسام المضادة خلال المشيمة وترتبط بالصفائح الجنينية. يحدث نقص الصفائح الدموية الجنينية والوليدية؛ نتيجة للتخلص من الصفائح المرتبطة بالأجسام المضادة، ولا تظهر أية أعراض على الأم.

توجه الأجسام المضادة ضد المولد المضاد للصفائح HPA-Ia (كان يسمى في الماضي PLA-I) تفسر سبب إصابة أكثر من ٨٠٪ من القوقازيين بNAIT [٢٣]. ٩٨٪ تقريباً من القوقازيين تظهر لديهم HPA-Ia وحوالي ٢٪ من النساء HPA-Ia سالب (HPA-Ib متماثل الزيجوت). تتكون الأجسام المضادة للجلوبيولين المناعي (IgG) ضد مولدات المضاد (الأبوية) الغربية وذلك عند ١٠٪ من النساء الحوامل اللاتي لديهن HPA-Ia سالب [٢٤].

يعدُّ مولد المضاد HPA-5b (سابقاً كان يسمى مولد المضاد Br) هو ثاني أكثر مولدات المضاد شيوعاً والمسببة لNAIT عند القوقازيين. أما عند الآسيويين، فيعتبر HPA4 (سابقاً كان يسمى Pen أو Ytk) هو أكثر المسببات المألوفة لحدوث NAIT. أكثر من إثني عشر من مولدات المضاد الأخرى للصفائح مرتبطة بحدوث NAIT. إن انتشار مولدات المضاد تتفاوت بين المجموعات العرقية المختلفة، بعض مولدات المضاد تكون نادرة [٢٥].

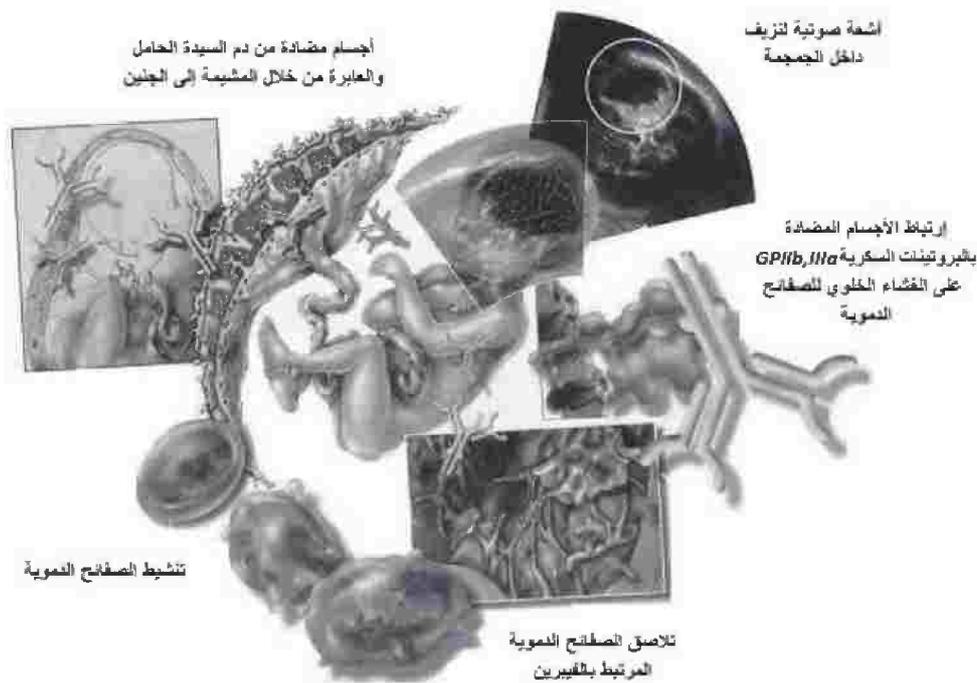
تختلف شدة الإصابة بNAIT اعتماداً على نوع مولد المضاد الموجود؛ فمثلاً يتسبب HPA-Ia في الإصابة بمرض شديد [٢٣]. بعض العوامل الأخرى، مثل النوع HLA، من الممكن أن تتحكم أو تغير من شدة المرض في الأطفال. وجود خلل وعائي بطاني من الممكن أن يتسبب أيضاً في الإصابة بNAIT [٢٦، ٢٧].

يمتد نطاق المرض في الأجنة/ حديثي الولادة ليشمل الأنواع الآتية، نقص الصفائح الدموية غير المصحوبة بأعراض إلى نقص متوسط في الصفائح الدموية مصحوباً أو غير مصحوباً بحبرة (تجمعات دموية تحت الجلد) وكدمات إلى النقص الشديد في الصفائح الدموية مصحوباً بحدوث نزيف تلقائي داخل القحف (الجمجمة) عند الجنين أو الوليد [الشكل رقم ١، ٤]. يعدُّ النزيف داخل القحف هو المسئول عن نسبة الحالات المرضية ونسبة الوفيات في هذه الحالة، حيث يحدث في ٧-٢٠٪ من الحالات، ٧٥٪ من هذه الحالات تصاب مبكراً في الثلاثة أشهر الوسطى من الحمل [٢٨، ٢٩-٣٠].

على النقيض من التمنيع الحيفي Rh، فإن NAIT عادة ما يظهر في الحمل الأول لزوجين معرضين للخطورة ومن الممكن أن يتسبب في حدوث نزيف داخل القحف في الحمل الأول المصاب. ومن الممكن أيضاً أن تسوء حالة نقص الصفائح الدموية كلما تقدم الحمل؛ فيهبط عدد الصفائح إلى ما هو أكثر من  $10 \times 10^3$  /ميكرو لتر كل أسبوع [٢٨]. كلما تعرض الحمل اللاحق للإصابة، فإن نقص الصفائح الدموية يحدث في فترة مبكرة من الحمل كما أنه يكون أشد خطورة في كل مرة لاحقة. إن تاريخ حدوث نزيف داخل القحف عند الأشقاء قبل الولادة هو مُنبئ لحدوث مرض مبكر، شديد الخطورة في الأطفال اللاحقة.

لا بد من الاشتباه في وجود NAIT متى لوحظ بالأشعة حدوث نزيف داخل القحف عند الجنين أو وجود نقص في الصفيحات الدموية الجنينية. يتم تشخيص حالات الرضع الذين يعانون من نقص الصفيحات الدموية وذلك عندما يتبين لنا من خلال تصنيف الصفيحات الأمومية والأبوية أن الأب يحتوي على مولد مضاد للصفيحات والتي تفتقدها الأم وأن الأم تحتوي على أجسام مضادة ملحوظة لهذا مولد المضاد.

إن معظم الحالات تكون ناتجة عن أم لديها HPAIb/Ib مع مضاد HPA-Ia وأب لديه HPAIa أو Ia/IB. حوالي ٧٥٪ تقريباً من القوقازيين الذكور لديهم مولد المضاد HPAIa متماثل للزيجوت، وذلك بالإضافة إلى وجود HPA-Ia و b، 4a، b، و 5a، لقد أجريت إختبارات معملية مرجعية لعدد مختلف من مولدات المضاد غير الشائعة، ولكنه لا يمكن إجراء اختبارات لكل مولدات المضاد الخاصة بالصفيحات. وعليه فإنه من الصعوبة إمكانية التعرف على مولدات المضاد الغير شائعة. ولكن إجراء إختبار على مصل الأم ضد الصفيحات الأبوية يساعد على التعرف على مثل هذه الحالات [٣١]. على النقيض من التميع الخيفي Rh، فإن معدلات وجود الأجسام المضادة ضد الصفيحات الأمومية ليست منبئاً لدرجة الإصابة بنقص الصفيحات الدموية الجنينية.



الشكل رقم (١، ٤). تعبر الأجسام المضادة المستمدة من الأم من فصائل دم معينة عبر المشيمة تهاجم الصفيحات الدموية الجنينية، لينجم عن ذلك نقصاً في الصفيحات الدموية الجنينية. كما أن أكثر الفصائل الدموية شيوعاً المتسببة في نقص صفيحات الدم المنيع للمستضد الخيفي هي فصيلة صفحة الدم HPA-1a، الموجودة في البروتين السكري IIIb/IIIa. هذا ويمكن اكتشاف النزف الدموي داخل الجمجمة، وهو التأثير الأكثر تدميراً لنقص صفيحات الدم الجنينية الحاد، من خلال إجراء تخطيط الأمواج فوق الصوتية عالي الدقة قبل الولادة. تم منح إذن الاستخدام مع هذا النص والعنوان فقط. حقوق الطبع والنشر والتأليف © محفوظة لصالح كيفين أيه سمرفيل، CMI.

## تقييم شدة الإصابة بنقص الصفائح الدموية للاختلاف المناعي قبل الولادة.

## النساء اللاتي ليس لديهن تاريخ شخصي أو عائلي للإصابة بNAIT

تصنيف الصفائح لا يعتبر إختبار فحص روتيني، وخاصة عند تحديد النساء اللاتي لا يحملن معظم مولدات المضاد الشائعة المسببة NAIT، مثل HPA-Ia، استناداً إلى المعلومات الواردة عن أحدث الفحوصات، فقد لوحظ أن ١٠٠٪ من الحوامل معرضات لخطورة الإصابة بNAIT، بينما يتم اكتشاف ١٥٪ فقط من الحالات عندما يتم فحص الحوامل اللاتي لديهن عوامل خطورة مسببة للمرض [٣٢].

إنه من المعترف به أن فحص جميع النساء الحوامل، وذلك لتحديد هؤلاء المعرضات لخطورة الإصابة NAIT؛ نتيجة عدم توافق HPAIa الأمومي - الجنيني مكلف والتحكم الأمثل في عدد هؤلاء النساء غير معروف. لذلك، فإن إجراء الفحوصات الروتينية ل HPAIa عند النساء الحوامل لا يتم في الوقت الحاضر. وبناءً عليه فإن الجدول حول إجراء الفحوصات العالمية مفضل وبقوة وذلك عندما نعلم أن إجراء مثل هذه الفحوصات يكون فعالاً سريريا واقتصادياً كما توجد إستراتيجيه الوقاية/العلاج؛ وذلك لمنع المرض أو لتحسين حالته. وهناك تقدم قائم حول هذا الهدف.

عموماً، لم يعد الفحص ذو فاعلية مكلفة [٣٣، ٣٤]، ولكن يوجد خلاف حول هذا الموضوع. علاوة على ذلك، فإنه لا توجد آراء مجتمعة حول إمكانية التحكم في نتيجة الفحص الإيجابية للحوامل. عند القيام بدراسة علم الوبائيات التقديرية الخاصة بالفحص وجد أن تكلفة الكشف عن وجود إصابة شديدة بNAIT تصل إلى ما يقرب من ١٠٠,٠٠٠ دولار بينما الوقاية من حدوث إصابة بنزيف داخل القحف سوف يتكلف ٢ مليون دولار، مع الأخذ في الاعتبار أن الإكتشاف المبكر يسمح بمحاولات تدخل ناجحة [٣٣].

## وجود تاريخ شخصي أو عائلي يشير إلى الإصابة ب NAIT

يوصى بتصنيف مولدات المضاد الخاصة بالصفائح الأمومية وذلك عند إصابة الشقيقة من الأم ب NAIT أثناء الحمل. أيضاً يوصى بتصنيف مولدات المضاد الخاصة بالصفائح الأمومية إذا وجد لدى الأم أو شقيقتها تاريخ توليدي يشير إلى وجود هذا التشخيص بمعنى: وفاة الجنين؛ نتيجة الإصابة بنزيف داخل القحف، نقص الصفائح الدموية الجنينية دون سبب محدد، أو جميع حالات نقص الصفائح الدموية الجنينية التي يكون فيها عدد الصفائح أقل من  $10 \times 10^9$  /ميكرو لتر [٣]، بصرف النظر عن السبب. إجراء اختبارات متطابقة على مولدات المضاد الخاصة بالصفائح الأبوية والأمومية يجب أن تتم في وقت واحد، بحثاً عن احتمال عدم توافق مولد المضاد HPA-Ia.b، ولكن من الممكن إجراء اختبارات على مولدات مضاد أخرى مختلفة نادرة الوجود.

بالإضافة إلى تحديد ما إذا كانت مولدات المضاد للصفائح غير متطابقة في الزوجين ، فإنه يجب فحص مصل الدم الخاص بالأم ؛ وذلك لتحديد ما إذا كان سيظهر أجسام مضادة ضد مولدات المضاد المزعجة التي تفتقدها الأم في الصفائح الخاصة بها ، ولكنها موجودة في الصفائح الخاصة لزوجها. تتفاوت نتيجة الأبحاث المعملية المرجعية حسب عدد مولدات المضاد المختلفة للصفائح المجرى عليها البحث. غالباً ، وأثناء فحص مصل الدم الخاص بالأم للبحث عن أجسام مضادة للصفائح ، سوف يتم التعرف على الأجسام المضادة ضد مولدات المضاد لكريات الدم البيضاء HLA أو مولدات المضاد ABO. ولا يعتقد أن تتسبب الأجسام المضادة هذه في الإصابة بNAIT. أحياناً ، يتم التعرف على نقص الصفائح الدموية الجنينية فقط في حالة وجود الأجسام المضادة HLA من النوع I. لذلك إذا كان هناك احتمال عدم توافق الأجسام المضادة HPA عند الزوجين ، فإنه من المقترح عمل تقييم متسلسل للأجسام المضادة HPA كل ثلاثة أشهر من الحمل ، حيث إن الأجسام المضادة HPA من الممكن أن تظهر في الشهور المتأخرة من الحمل ؛ نتيجة للاستجابة الإدكارية.

إن الاختبارات المعملية المرجعية شائعة الاستخدام هي عبارة عن مزيج متماثل بين مصل الأم والبروتين السكري (جليكوبروتين) للصفائح الأبوية (GPIIb/IIIa) ، الذي هو مصدر لمعظم مولدات المضاد HPA المسببة لNAIT. هذا الاختبار لا يكشف عن وجود الأجسام المضادة النادرة متعددة الأشكال والتي لا توجد في المركبات الأبوية IIB/GPa. هناك اختبار شائع آخر وهو التقاط مولد المضاد المعدل (MACE) ، وذلك بمقاييس المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم (Elisa) ، وهو عبارة عن إجراء مكون من خطوتين يقوموا بالكشف عن وجود الأجسام المضادة في مصل الأم ضد مركبات البروتين السكري للصفائح الأبوية.

تتضمن الدراسة التي أجريت لفحص HPA أكثر من ٢٤,٠٠٠ حالة حمل متعاقبة وقد وُجد أن ٢,٥٪ من النساء متماثلتي الزيغوت ل HPA-Ib و ١٢٪ من هؤلاء النساء لديهن أجسام مضادة ضد HPA-Ia [٣٦]. إن جميعهن عدا واحداً من مولدات الجسم المضاد يكون موجب HLA DRB3 0101. إن غياب HLA DRB3 0101 يعطي تنبؤاً سالباً بنسبة ٩٩,٦٪ للتمنع الذاتي المتنبأ به ، بينما وجوده يمثل تنبؤاً موجباً بنسبة ٣٥٪ فقط [٣٦]. إن فحص الأم الحامل من أجل DRB3 0101 من الممكن ان يكون مفيداً في تحديد وضع الأم الحالي. فعلى سبيل المثال ، لو أن لها أختاً موجبة DRB3 0101 والتي لديها طفلاً مصاباً بNAIT ، فمن الممكن إجراء الفحص للمريض من أجل وجود DRB3 0101 ؛ وذلك لتحديد احتمالية ظهور استجابة للجسم المضاد HPA-Ia في دلالة (مؤشر الحمل).

#### العوامل المعرضة لخطورة الإصابة بNAIT

عند إثبات حدوث خطورة إصابة بNAIT بعد تصنيف الصفائح الأبوية والأمومية ، فإنه لا بد من عمل تصنيف جيني لمولدات المضاد للصفائح الأبوية ؛ وذلك لتحديد مدى خطورة تعرض الجنين للإصابة [٣٧]. على

سبيل المثال، لو أن المستلقت (الحالة التي تلفت النظر لوجود المرض) أصيب بNAIT نتيجة HPA-Ia، فإن التصنيف الجيني للأم يكون HPA-Ia. حوالي ٢٥٪ من الآباء سوف يكونوا مختلفي الزيغوت HPAIa/Ib، و ٥٠٪ من النسل سيكون أيضاً HPAIa/Ib كما أنهم سيتعرضون لخطورة الإصابة بNAIT. ٧٥٪ المتبقية من الآباء سيكونوا متماثلي الزيغوت HPAIa/Ia، و ١٠٠٪ من النسل سيكون HPAIa/Ib ومعرضين لخطورة الإصابة. ومع ذلك، وبعد اكتشاف الحالة الدالة على وجود المرض، أكثر من ٨٥٪ من الأجنة اللاحقة للزوجين سوف تحمل مولد المضاد المزعج للصفائح وستكون معرضة للإصابة بNAIT.

التدابير اللازمة قبل الولادة للحوامل المعرضين لخطورة الإصابة بنقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي (المخالف) الخاصة بحديثي الولادة NAIT.

#### تحديد نمط الصفائح الدموية عند الجنين

إذا كان الأب يحمل HPAIa/Ib مختلف الزيغوت، فإنه يمكن تحديد حالة HPA الجينية وذلك بتصنيف مولدات المضاد للصفائح عن طريق تحليل الـ DNA الخاص بالجنين باستخدام تفاعلات سلسلة البوليميراز (إنزيم). ومن الممكن اتخاذ عينة من المشيمة الزغابية أو البزل السلى وذلك للحصول على خلايا DNA الجينية لاستخدامها في التنميط، وليس من الضروري أخذ عينة من دم الجنين [٣٨-٣٩]. ومن كلا الطريقتين، يفضل البزل السلى حيث إن اتخاذ عينة من المشيمة الزغابية، نظرياً يكون مصحوباً بزيادة تعرض الأم لخطورة الإصابة بحساسية في حالات الأجنة المصابة.

#### التدخلات الطبية

عند غياب أي تدخل، فإن نقص الصفائح الدموية في الطفل الثاني المصاب دائماً ما تكون أكثر شدة من الطفل السابق [٤٠، ٢٣]. و حدوث نزيف داخل القحف هو المسئول عن معظم الحالات المرضية ونسبة الوفيات في هذه الحالة، والتي تحدث في ٧-٢٠٪ من الحالات [٢٨، ٢٣]، وأكثر من ٧٥٪ من هذا يحدث قبل الولادة [٣٠، ٢٩]. إن النسبة المرتفعة لحدوث نزيف قبل الولادة هي الأساس للبدء في المعالجة وذلك لرفع عدد الصفائح عند الجنين قبل الولادة، وذلك بدلاً من الانتظار حتى الولادة ومعالجة الوليد. ومع ذلك فإنه لا توجد معلومات كافية من خلال التجارب العشوائية المراقبة التي أجريت لتحديد التدابير المثلى الواجب اتخاذها قبل الولادة في حالة نقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي [٤١].

لابد من متابعة هؤلاء الحوامل عن طريق متخصصين في الطب الأمومي - الجنيني. إن الحقن الوريدي الأسبوعي للأم باستخدام الحقن الوريدي للجاما جلوبيولين (IVIG) هو أكثر طرق الوقاية قبولاً وأوسعها انتشاراً في الولايات المتحدة. ويبدأ تطبيق هذا الأمر عند ٢٠ أسبوعاً من الحمل، ولكن يعتمد على توقيت وجود الطفل

المصاب سابقاً وشدة الإصابة بNAIT عند هذا الطفل. لقد وُجدَ حديثاً أن من أهم أخطر العوامل لتقدير مدى خطورة إصابة الجنين بنقص الصفيحات الدموية هي وجود تاريخ للإصابة بنزيف داخل القحف عند الأشقاء المصابين سابقاً. ودرجة الإصابة بنقص الصفيحات الدموية تحدد بإجراء اختبار على عينة الدم المأخوذة من الحبل السري (Cordocentesis) عند  $\leq 20$  أسبوعاً. إن وجود تاريخ لهذه العوامل الخطرة يكون مصحوباً بأعلى درجات شدة المرض أثناء الحمل وهي حدوث نزيف داخل القحف قبل الولادة، يتبعه حدوث نزيف داخل القحف في فترة ما بعد الولادة. عندما يكون عدد الصفيحات الجنينية أقل من  $20 \times 10^3$  /ميكرو لتر والذي تم معرفته من خلال عينة الدم المأخوذة من الحبل السري عند  $\geq 20$  أسبوع من الحمل فإنه من المحتمل أن يكون أقل استجابة ل IVIG ١ جم/كجم/أسبوع [٤٢]. باختصار، وجود تاريخ لهذه العوامل الخطرة مع عدد الصفيحات الجنينية القليل جداً أثناء الحمل أقل من  $20 \times 10^3$  /ميكرو لتر) يعدُّ مؤشر إلى أن العلاج فقط باستخدام IVIG ١ جم/كجم/أسبوع من الممكن أن يكون غير كاف. ومن الضروري أثناء الحمل استخدام جرعة أكبر ٢ جم/كجم/أسبوع و/أو استخدام علاج إضافي (بريدنيزولون ١ ملليجرام/كجم يوميا). على الرغم من أن استخدام جلو كوكورتيكويد أثناء الحمل يكون مصحوباً بزيادة احتمال خطورة حدوث تمزق لأغشية الجنين قبل إتمام مدة الحمل، فإن هذا لم يتم وصفه في المقالات الخاصة بالحوامل المصابات بNAIT.

أظهرت الدراسات المستقبلية أن IVIG يكون فعالاً في الإقلال من مخاطر النزف داخل الجمجمة بالمقارنة مع حالات الحمل السابقة غير المعالجة. و عند استخدام IVIG في متابعة العلاج لفترة أطول للنسل الباقي على قيد الحياة بعد معالجتهم قبل الولادة من الإصابة ب NAIT لا يظهر أية آثار عكسية على الصحة العامة أو أية تطورات عصبية ناتجة، ولكن هذه المعلومات محدودة [٤٧، ٤٦]. أظهرت دراسة واحدة تحسن التطورات العصبية الناتجة في الأشقاء المعالجين، على الرغم من ولادتهم في عمر مبكر من الحمل وقلة وزنهم عند الولادة [٤٧].

لا يوجد إجماع في الآراء حول الطريقة المثلى المستخدمة للتحكم في IVIG بعد البدء في استخدامه في العلاج. من الممكن أن يعطى IVIG مع أو بدون أدوية أخرى، مثل إعطاء سترويد عن طريق الفم، والمسمى بريدنيزولون ١ مجم/كجم/أسبوع. في واحدة من التجارب العشوائية المراقبة والتي تتضمن ٥٥ مريضاً، وجد أنه في ٧٨٪ من الحالات يزداد عدد الصفيحات بشكل ملحوظ بسبب IVIG (١ جم/كجم/أسبوع)، في ٥٠٪ من الحالات غير المستجيبة تحسن وضع الحالات عند إضافة البريدنيزولون (٦٠ مجم/اليوم) [٣٠]. عند إجراء دراسة شاملة وجد أن متوسط عدد الصفيحات يزداد ٣ مرات في الفترة ما بين بداية العلاج والولادة (من حوالي  $34 \times 10^3$  /ميكرو لتر إلى  $100 \times 10^3$  /ميكرو لتر) ولا يحدث نزيف داخل القحف. عادة ما يحتاج المرضى الذين عندهم عدد الصفيحات الأولي أقل من  $20 \times 10^3$  /ملي لتر<sup>٣</sup> إلى إضافة البريدنيزولون لتكون إستجابة الصفيحات كافية بعكس المرضى

الذين يكون عندهم عدد الصفائح المبدئي لديهم أعلى من هذا المعدل (٥٧ مقابل ٧٪). استخدام الديكساميثازون غير فعال.

عند القيام بدراستين متوازيتين، عشوائيتين، متماثلتين [randomized multicenter studies]، تم تعريض ٧٨ مريضاً في ٧٩ حالة حمل إلى خطين مختلفين من العلاج معتمدة على وجود نزيف داخل القحف قبل الولادة في الأشقاء المصابين سابقاً و/أو عدد الصفائح المبدئي في عينة الدم المأخوذة من الحبل السري عند كـ ٢٠ أسبوع [٤٥]. وجد أن ٤٠ سيدة من اللاتي لديهن أطفال مصابين سابقاً بنزيف قبل الولادة أو اللاتي يكون عدد الصفائح المبدئي عند أجنهن أقل من ٢٠,٠٠٠/ميكرو لتر (المجموعة الأكثر عرضة للخطر) من الممكن أن يتم إعطاؤهن + IVIG + بريدينيزيلون أو إعطاء الـ IVIG منفرداً. وأن إعطاء العلاج متحداً يكون مصحوباً بزيادة أعلى في متوسط الصفائح الجنينية وذلك بعد ٣ إلى ٨ أسابيع من بداية العلاج (٦٧١٠٠ / ميكرو لتر مقابل ١٧٣٠٠ / ميكرو لتر). ٣٩ حالة من المرضى والذين لديهم طفل مصاب سابقاً ولكن لا يعاني من حدوث نزيف داخل القحف وعدد الصفائح الأولية لديه أكثر من ٢٠,٠٠٠ / ميكرو لتر من الممكن أن يتم إعطائهم IVIG منفرداً أو بريدينيزيلون منفرداً (مجموعة معرضة لخطورة معتدلة). إن متوسط الزيادة في عدد الصفائح عند استخدام IVIG منفرداً ٣٠٦٠٠ / ميكرو لتر مقارنة بـ ٢٥٧٠٠ / ميكرو لتر، والتي لا تمثل فرق كبير. هناك أبحاث مسجلة كثيرة، أساسها في Leiden، لنقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي الخاصة بمحديثي الولادة، والتي تهدف إلى تقييم الخبرة الدولية المستخدمة في علاج هذا المرض قبل الولادة، تم توقيف الحالات المتطوعة في الوقت الحالي.

(www.medscinet.com/noich; lead investigator, Dick Oepkes, MD, Ph.D).

يوجد احتمال تعرض الأم لخطورة مصطحة أثناء معالجة NAIT. وتتضمن الآثار الجانبية الناتجة عن إعطاء الإسترويد هشاشة العظام، وضعف تحمل الجلوكوز، وداء البول السكري المصاحب للحمل، وضعف المناعة، وتقلبات في الحالة المزاجية، والتهاب معوي. كما تتضمن الآثار الجانبية الناتجة عن الحقن الوريدي بالجلوبيولين المناعي IVIG، وتفاعل موضعي في مكان حقن الدواء، وحمى، طفح جلدي، وتغير في المناعة، وانتقال العوامل المعدية.

هناك خيارات علاجية أخرى مثل نقل متعاقب للصفائح الجنينية. هذه الطريقة غير مفضلة بسبب خطورة تعرض الجنين لحالة مرضية بسبب تكرار هذه العمليات الصعبة والمسائل المتعلقة بطرق الحصول على ونقل الصفائح المناسبة [٤٨]. ولكنها من الممكن أن تستخدم كمحاولة أخيرة إذا كان العلاج الطبي غير فعال.

إن العينة المأخوذة من دم الجنين [FBS] لتحديد عدد الصفائح الجنينية عادة ما تستخدم للتحكم في الحمل المصاب بـ NAIT. تؤخذ العينة من دم الجنين قبل البدء في العلاج باستخدام IVIG، وبعد عدة أسابيع من العلاج وذلك لتقييم مدى الاستجابة، وقبل الولادة لتحديد ما إذا كان يجب تجنب الولادة الطبيعية. معرفة الطبيب بعدد الصفائح يسمح له بتجنب استخدام IVIG والذي يكون مكلفاً في حالة عدم إصابة الجنين بنقص شديد في

الصفائح الدموية. فضلاً عن ذلك، فإن هذه المعلومات تمكن من ضبط الجرعات العلاجية في حالة عدم الإستجابة المثلى للصفائح. من ناحية أخرى، فإن أخذ العينة من الممكن تجنبه أو التقليل منه في حالة المرضى المتطوعين للعلاج التجريبي.

عند استخدام FBS في التحكم في NAIT، يجب أن تؤخذ العينة عن طريق متخصصين ذوي خبرة في الطب الجنيني الأمومي. في حالة وجود نقص كبير في عدد الصفائح أقل من  $(10 \times 10^9 / \text{ميكرو لتر})$  فيجب أن يكون هناك صفائح متوافقة متاحة لنقلها مباشرةً وفي الحال للجنين. في الماضي، كانت تستخدم الصفائح المستخلصة من الأم، ولكن لم يعد يوصى باستخدام هذه الطريقة، على الرغم من إنه لا يوجد حد مطلق لنقل الصفائح، إلا أننا نقترح إبقاء عدد الصفائح أعلى من  $(10 \times 10^9 / \text{ميكرو لتر})$  لمنع حدوث أي نزيف من الحبل السري أثناء اتخاذ العينة.

إن القيام بأخذ عينة من دم الجنين FBS لها مخاطر: حيث يوجد تقريباً ١٪ خطورة فقدان الجنين. وتزايد الخطورة الفعلية عند الإصابة بNAIT [٤٩]، حيث تزايد النسبة لتصل إلى ٨٪ لكل حمل [٤٨]؛ وذلك نتيجة ازدياد خطورة الاستنزاف من الوخز الموجودة في الحبل السري. بعض الخبراء المتخصصين يؤيدون عدم استخدام FBS ومعالجة الحوامل المعرضات للخطورة بتجربة IVIG، معطياً بذلك نسبة عالية لحدوث عودة الإصابة بNAIT والمخاطر المتعلقة بFBS [٥١، ٥٠، ٤٦، ٤٠، ٢٥]. هاتان الطريقتان العلاج التجريبي مقابل العلاج المعتمد على عدد الصفائح الجنينية، لم يتم مقارنتهما في التجارب العشوائية. القرار التحليلي تضمن أن العلاج التجريبي يجب أن يزيد من نسبة المواليد الأحياء ويجعلهم يتمتعون بجميع المميزات الحياتية كما يجب أن يكون ذو تكلفة مقبولة [٥٢].

طريقة أخرى يتم إجراؤها لتقليل عدد الطرق الصعبة المستخدمة؛ وذلك باستبعاد FBS الأولي لتحديد عدد الصفائح الجنينية السابقة للعلاج. يعد إجراء FBS الأولي، عند ٢٠ أسبوع من الحمل، هي الأخطر ما لم يعالج الجنين. يتم الحصول على FBS في شهور الحمل المتأخرة (منتصف الثلاثة أشهر الأخيرة)، بعد البدء في العلاج التجريبي ب IVIG. بما أن العلاج باستخدام IVIG يكون ناجحاً في زيادة عدد الصفائح في الأجنة المصابة، فإن هذه الطريقة تقلل من كلا من عدد الطرق المستخدمة في FBS واحتمال الإصابة بنقص شديد في الصفائح الدموية أثناء القيام بFBS، وبذلك يتم تقليل خطورة حدوث نزيف جنيني متعلق بإجراء هذه الطريقة، كما يقلل من أي أعراض أخرى. إذا لم يفلح IVIG منفرداً في الوصول إلى عدد الصفائح الكافية فمن الممكن أن تظل المرأة الحامل تحت الفحص قبل الولادة ولا بد من إجراء التدخلات المناسبة. يستخدم البريدنيزيلون الفموي (١) ملليجرام/كجم/يومياً) كعلاج إنقاذي لغير المستجيبين [٣٠].

يمكن التعرف على مدى الاستجابة للعلاج عن طريق :

- ١ - زيادة عدد الصفيحات مقارنة بالنسبة الأولى التي حصل عليها من إجراء عملية بذل في الحبل السري (CORDOCENTESIS) (إذا أجريت) ويكون فيها عدد الصفيحات أعلى من  $10 \times 20^3$  / ميكرو لتر.
  - ٢ - انخفاض في عدد الصفيحات بنسبة ليست أكثر من  $10 \times 10^3$  / ميكرو لتر من النسبة الأولية المعروفة من إجراء بذل في الحبل السري (إذا أجريت) ويكون عدد الصفيحات الجنينية  $\leq 10 \times 40^3$  / ميكرو لتر.
- إن المعايير التي بناءً عليها يتم اختيار الحوامل لإجراء علاج تجريبي عليهن ليست محددة. معظم المتخصصين يقومون بعلاج المرأة تجريبياً لو أن المرأة المعنية بالعلاج لديها خطورة قياسية (بمعنى لا يوجد تاريخ للإصابة قبل الولادة أو بعدها بنزيف داخل القحف في الأشقاء المصابين سابقاً). أثبتت التجارب العشوائية المتعددة مدى أمان هذه الطريقة [٥٣].

إن المرضى الذين لديهم طفل سابق مصاب والذي عاني من نزيف داخل القحف قبل الولادة أو بعدها تكون الأطفال اللاحقة لديهم معرضة للإصابة بأمراض أشد خطورة، وتكون لديهم استجابة غير كافية ل IVIG المستخدم منفرداً في العلاج. في هذه الحالة، نقوم بتقييم عدد الصفيحات روتينياً باستخدام طريقة البزل من الحبل السري. في سلسلة واحدة صغيرة، هؤلاء المرضى المعرضين لخطورة عالية تم معالجتهم بنجاح باستخدام الطرق التجريبية غير الجراحية، ومع ذلك، يوصى بإجراء أبحاث أكثر قبل إجراء هذه الطريقة [٥١].

مع النزوع إلى احتمال حدوث نزيف في حالات الأجنة المصابة بنقص الصفيحات الدموية، فلا بد من إجراء ولادة قيصرية في مثل هذه الحالات. أما إذا كان عدد الصفيحات الجنينية السابقة للولادة أكثر من  $10 \times 50^3$  / ميكرو لتر فإنه لا بد من إجراء محاولة للولادة المهبلية [٣١]. لا يوجد إجماع رأي حول المعايير التي بناءً عليها يتم معرفة الأجنة المعرضة للإصابة بأعراض أقل خطورة بعد الولادة المهبلية [٥٤].

إن الهدف من تحديد الموعد المناسب للولادة هو تقليل مخاطر الابتسار فيما بعد الولادة وأيضا خطورة التعرض للإصابة بنزيف. هناك ميل للولادة المبكرة في حالات المرض الشديد، وللولادة المتأخرة مع حالات المرض المتوسط الشدة [٥١]. لا بد من تأكيد تمام نضج الرئة، إذا أمكن، قبل توقيت الولادة قبل ٣٧ أسبوعاً.

هناك احتمال لوجود تقدم بحثي خارق والذي يتضمن التهجين، حيث إن ظهور أجسام مضادة مماثلة للأجسام المضادة البشرية تعمل على إعاقة ارتباط الأجسام المضادة الأمومية HPA-Ia بالصفائح الجنينية HPA-Ib. في الفأر على سبيل المثال، استخدام هذا الجسم المضاد الميعق يمنع تكسير الصفائح في الداخل [٥٥]. هذا التقدم يشير إلى اقتراب مستقبل واعد من الممكن أن يؤدي أخيراً إلى محاولات سريرية لعلاج نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد الخيفي.

إن الاستراتيجية المثلى للوقاية من أو معالجة نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد الخيفي الخاصة بحديثي الولادة مثيرة للجدل، هذا التقدم في طرق الوقاية والعلاج لهذا المرض يحدث؛ نتيجة المحاولات السريرية المتخصصة لتحديد الاستراتيجيات المثلى للتحكم في المرض. من الممكن التقليل من الطرق المستخدمة في إتخاذ عينة من دم الجنين و المخاطر المتعلقة بها، والحوامل المعرضات لخطورة الإصابة بNAIT من الممكن أن يتم تصنيفهن حسب نوع الخطورة قليلة أم مرتفعة، لذلك فإن التحكم في المرض من الممكن أن يفصل طبقاً لمدى خطورة الإصابة بحدوث نزيف داخل القحف داخل الرحم. بسبب النتائج الخطيرة المحتملة لهذا الخلل النادر، لا بد من الاعتناء بهؤلاء المرضى بواسطة متخصصين ذوي خبرة ومعرفة بالخيارات العلاجية المتاحة في الطب الأمومي الجنيني.

لقد أظهرت أحدث المعلومات الآتي: أنه بإعادة النظر للحالات المجرى عليها البحث والتي تشمل ١٧٦.٠٨٤ من النساء وجدوا أن ٤٠ من كل ١٠٠.٠٠٠ حالة حمل يحدث لها نقص مناعي شديد في الصفيحات الدموية، وعلى الرغم من التدخل فإن ٣ أو ٤ أطفال لكل ١٠٠.٠٠٠ حالة حمل معرضون لإصابة شديدة بنزيف داخل القحف [٥٦]. وعلى الرغم من ذلك، فإنه لم يتم العثور على الدراسات الكبيرة بدون تدخل، والتي تشير إلى أن حدوث نزيف داخل القحف يكون بنسبة أعلى في السكان الذين لم يجرَ عليهم البحث. هؤلاء القائمين على الدراسة يقومون بدراسات على نطاق أوسع. بمقارنة تدخلات كثيرة. بتطبيق العلاج على الحالات المرضية وجد أن استخدام IVIG يكون ناجحاً [٥٧]. ومع ذلك فإن التنقيط الوريدي المباشر لجاما جلوبيولين داخل الجنين لرفع عدد الصفيحات الجنينية ليس فعالاً ولا يجب استخدامه في علاج هذا المرض [٥٨].

ملخص للتقييم والتحكم في الحوامل المعرضات لخطورة الإصابة بنقص الصفيحات الدموية الجنينية للمستضد الخيفي.

- ١- إجراء تصنيف لمولدات المضاد للصفائح الأبوية والأمومية، وأيضاً إجراء تقييم للأجسام المضادة ضد مولد المضاد الأمومي وذلك عند وجود تاريخ توليدي لدى الأم وشقيقتها دال على هذا التشخيص (بمعنى وجود وفاة لجنين نتيجة إصابته بنزيف داخل القحف، نقص الصفيحات الدموية عند حديثي الولادة دون سبب معروف). إجراء تصنيف جيني لمولدات المضاد للصفائح الأبوية في حالة تعرض الجنين لخطورة الإصابة بNAIT.
- ٢- فحص الأم للاستدلال على وجود DRB3 0101 يكون مفيداً عموماً. على سبيل المثال لو أن شقيقة المريضة تحمل DRB3 0101 والتي لديها طفل مصاب بNAIT فلا بد من إجراء فحوصات للاستدلال على وجود DRB3 0101، وذلك لتحديد مدى الاستجابة لتكوين أجسام مضادة HPAIa.
- ٣- لو أن الأب HPA Ia/Ib مختلف الزيجوت لا بد من تحديد حالة HPA الجنينية وذلك عن طريق تصنيف DNA الجنيني لمعرفة مولدات المضادة للصفائح بواسطة سلسلة تفاعلات بوليميريز.

٤ - الخيارات العلاجية لدى المرضى لا بد أن تعتمد على مدى خطورة الإصابة. حيث يوصى بالمعالجة قبل الولادة في حالة الأم التي تحمل جنين معرض لخطورة عودة الإصابة بالمرض.

٥ - القرارات المقترحة للتقسيم الطبقي حسب درجات خطورة الإصابة بNAIT  
[Suggested decision tree for NAIT risk stratification]

أ) الخطورة الطبيعية (القياسية) - لو أن الطفل المصاب سابقاً يعاني من نقص في الصفائح الدموية غير مصحوبة بحدوث نزيف داخل القحف فإن العلاج المناسب هو ١ جـم /كجم /أسبوع أو بريدنيزيلون ٠,٥ مجم /كجم /اليوم، ويبدأ العلاج عند ٢٠ أسبوعاً من الحمل.

ب) الخطورة المرتفعة - إذا كان الطفل المصاب سابقاً لديه نزيف داخل القحف بعد الولادة (في الفترة أكثر من ٣٦ أسبوعاً أو في الأسابيع القليلة الأولى بعد الولادة)، أو في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل، لا بد من اتخاذ إستراتيجيات وقائية شديدة. الخيار العلاجي المناسب في هذه الحالة هو ١ جـم /كجم /أسبوع ابتداء من ١٢ أسبوعاً وتزايد الجرعة إلى ٢ جـم /كجم /أسبوعاً في الأسبوع ٢٨-٣٢. يمكن إضافة البريدنيزيلون ١ مجم /كجم /اليوم، عند ٢٠-٢٦ أسبوع كحد أقصى.

ج) الخطورة الشديدة - لو أن الطفل المصاب سابقاً لديه نزيف داخل القحف في فترة ما قبل الولادة (<٢٨ أسبوعاً أو <٣٦ أسبوعاً)، يجب اتخاذ إستراتيجيات أشد للوقاية. إن الخيارات العلاجية المناسبة في هذه الحالة هي ٢ جـم /كجم /أسبوع ابتداءً من الأسبوع ١٢ للحمل. عند ٢٠-٢٦ أسبوعاً كحد أقصى يمكن إضافة بريدنيزولون ١ مجم /كجم /اليوم.

اتخاذ عينة من دم الجنين لها بعض المخاطر ولكنها تمدنا بمعلومات قيمة، مثل أننا نعرف من خلالها الخط القاعدي لعدد الصفائح الجنينية ومدى الاستجابة للعلاج. لا بد من موازنة المخاطر والفوائد الخاصة بهذه الطريقة عند كل مريض. عند ٣٢ أسبوعاً، لا بد من إتخاذ عينة من دم الجنين؛ وذلك لتحديد ما إذا كان هناك حاجة إلى علاج إضافي أو لولادة مبكرة. لا بد من نقل الصفائح إلى الجنين داخل الرحم في نفس التوقيت الذي أخذت فيه العينة وذلك إذا ثبت أن عدد الصفائح الجنينية أقل من  $10 \times 50$  /ميكرو لتر؛ وذلك لتجنب حدوث نزيف حتى الموت من المكان الذي أخذت منه العينة.

٦ - لا بد من إجراء ولادة قيصرية مع الأخذ في الاعتبار الولادة المهبلية فقط إذا بلغ عدد الصفائح

الجنينية السابقة للولادة أكثر من  $10 \times 50$  /ميكرو لتر.

### المسببات المناعية الأخرى لحدوث نقص في الصفائح الدموية لدى الجنين

إن نقص الصفائح الدموية أثناء الحمل والفرغرية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب (ITP) هي حالات أمومية والتي نادراً ما تكون مصحوبة بنتائج عكسية لدى الجنين؛ نتيجة لنقص الصفائح لديه. حوالي ١٢٪ من الحوامل يعانون من نقص الصفائح الدموية الحملي والتي يكون فيها عدد الصفائح الأمومية أقل من ١٥٠٠٠٠ / ميكرو لتر وعادة لا يتطلب أي علاج أثناء الحمل. وإحتمال خطورة إصابة الجنين بنقص الصفائح الدموية يكون أقل من ١٪ ولا يتطلب علاج لكلاً من الأم والجنين.

إن الفرغرية قليلة الصفائح الدموية المجهولة السبب (ITP) هي عبارة عن خلل في المناعة الذاتية ناتج عن الأجسام المضادة ضد الصفائح والتي ينتج عنها تكسير في الصفائح. على العكس من نقص الصفائح الدموية الحملي، فإن ITP من المحتمل أن ينتج عنها نقص في الصفائح، والذي يحدث في حوالي ١٠٪ من الحالات. ومع ذلك، فإن احتمال خطورة حدوث نزيف داخل القحف أقل من ١٪ من إجمالي الحالات المصابة ب ITP أثناء الحمل. في الماضي، كانت تستخدم العينات المأخوذة من دم الجنين لتحديد عدد الصفائح الجنينية السابقة للولادة. ومع ذلك، ونظراً لندرة النتائج العكسية المعطاة، والمخاطر الخاصة بإجراء FBS، فإن هذه الطريقة لم يعد معتد بها. وتحديد الولادة القيصرية يكون فقط مقتصرًا على التوجيهات التوليدية. يستخدم العلاج للتحكم في ضبط عدد الصفائح الأمومية. يرتبط نقص الصفائح الدموية عند الوليد باستئصال الطحال سابقاً عند الأم، وعدد الصفائح الأمومية أقل من  $10 \times 50^3$  / ميكرو لتر، ووجود نقص في الصفائح الدموية عند الأشقاء. يتطلب النقص الشديد في الصفائح الدموية لدى حديثي الولادة تصحيحاً فورياً (عدد الصفائح أقل من  $10 \times 20^3$  / ميكرو لتر). يعدُّ نقل الصفائح للجنين هي الكيفية الأسرع لتصحيح نقص الصفائح الدموية.

### المسببات الخمجية لحدوث نقص الصفائح الدموية لدى الجنين

على الرغم من أن نقص الصفائح الدموية يكون نادراً، إلا أن الإصابة بعدوى فيروسية قبل الولادة قد ينتج عنه نقص في الصفائح الدموية الجنينية أو الوليدية. الفيروس المضخم للخلايا وفيروس الحصبة الألمانية من المسببات المعروفة لنقص الصفائح الدموية في الأطفال المصابين بالعدوى خلقياً.

تبين حديثاً، الإصابة بعدوى الحمأة الصغيرة B19 قبل الولادة تكون مصحوبة بنقص الصفائح الدموية. عادة ما تكون الإصابة بعدوى الحمأة الصغيرة B19 شائعة في الطفولة ونادراً ما تتسبب في أمراضاً مهمة عند الأفراد الأصحاء. المرأة الحامل التي لم تتعرض للإصابة في الماضي ولا يوجد لديها أجساماً مضادة وقائية يمكن أن تتعرض فجأة للعدوى. إن النساء اللاتي يتعاملن مع الأطفال في سن الالتحاق بالمدرسة أكثر عرضة لخطورة الإصابة

بالعدوى. إن الفيروسات الصغيرة تكون مصحوبة بنتائج جنينية ضعيفة. يصيب هذا الفيروس المعدي الخلايا سريعة التكاثر ويكون هذا التأثير أكثر وضوحاً في كريات الدم الحمراء السالفة. ينتج عن فقر الدم الجنيني فشل في القلب، استسقاء واحتمال حدوث وفاة، ومع ذلك، قد ينتج عن الغالبية العظمى من الحالات حمل غير مصحوب بمضاعفات. يقترح المتخصصون عمل دراسات متكررة وذلك من خلال إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية ودوبلر خاص بالشريان المخي الأوسط، بالنسبة للنساء المشتبه في إصابتهن بالعدوى أثناء الحمل، والقيام بأخذ عينة من دم الجنين ونقل الدم لهؤلاء المعرضون لخطورة الإصابة بفقر الدم.

ترجح المعلومات الحالية أن نقص الصفائح الدموية من الممكن أن يكون نتيجة إصابة بعدوى الحمى الصغيرة B19 قبل الولادة. علماً بأن الدراسات محدودة ومدى التأثير على الصفائح غير معروف، حيث إنه من الممكن أن يكون أكثر من ٨٠٪ من حالات الحمل مصحوباً بالاستسقاء سابقاً. لحسن الحظ، أن الفيروسات الصغيرة ليست مصحوبة بحالة مرضية طويلة الأمد. على العكس من فقر الدم الجنيني الذي يتم تقديره عن طريق الموجات فوق الصوتية، يوجد فقط طرق جراحية للتعرف على نقص الصفائح الدموية. لا يوجد إجماع حول ما إذا كان يجب تقييم الحوامل المصابات بعدوى الفيروسات الصغيرة روتينياً للتعرف على نقص الصفائح الدموية. ومع ذلك، فإن وجود نقص الصفائح الدموية الشديدة في نفس توقيت أخذ العينة من دم الجنين في الحالات المصابة بعدوى الفيروسات الصغيرة حيث يتم أخذ عينة الدم الجنينية [٥٩]. لذلك، يجب أن يكون نقل الصفائح الدموية داخل الرحم متوفراً عند أخذ العينة من دم الجنين إذا وجد نقص شديد في الصفائح الدموية؛ وذلك لمنع النزيف حتى الموت من المكان التي أخذت منه العينة.

### الإضطرابات الجنينية المصاحبة لنقص الصفائح الدموية لدى الجنين

يوجد عدد كبير من الحالات الجنينية النادرة بدرجات خطورة متفاوتة والتي تحدث نتيجة نقص الصفائح الدموية. حقيقة إن، أول حالة تسجل حدوث استنزاف جنيني مصاحب لاختاذ العينة من دم الجنين قد حدثت في مريضة لديها جنين يعاني من ضعف الصفائح لغلانزمان [٦٠] (الجدول رقم ٢،٤). متلازمة (TAR) عبارة عن اضطرابات صبغية جسمية متنحية والتي تتصف بنقص شديد في الصفائح الدموية وعدم اكتمال تكوين عظمة الكعبرة.

الجدول رقم (٤, ٢). خصائص الحالات المصاحبة لنقص الصفائح الدموية الجنينية.

الحالات	الصفات
AIT	تحدث في ١ لكل ١٠٠٠ حالة من المواليد تصيب الوليد الأول من الممكن أن يحدث نزيف داخل القحف/الجمجمة (ICH) في ٧-٢٠٪ من الحالات إحتمال خطورة حدوث عودة للمرض العلاج ب IVIG هو العلاج الأكثر استخداماً لا بد من إجراء إنخاذا عينة من دم الجنين في الحالات المصابة وذلك بواسطة خبراء متخصصين عادة ما يتم إجراء ولادة قيصرية
ITP	نقص ملموس في الصفائح الدموية ١٠٪ نادراً ما يحدث نزيف داخل القحف (ICH) بنسبة أقل من ١٪ لا يوجد حاجة لتغيير الإجراءات التوليدية في معظم الحالات
نقص الصفائح الدموية المتعلق بالحمل	حميد خطورة الإصابة بنقص ملموس في الصفائح الدموية أقل من ١٪ لا يوجد ضرورة للعلاج
عدوى الحماة الصغيرة (Parvovirus b19)	حدوث نقص في الصفائح الدموية عند الأجنة مصحوباً بإستسقاء نقل دم داخل الرحم عند ظهور فقر الدم نقل الصفائح في حالات النقص الشديد في الصفائح الدموية
وجود عدوى أخرى قبل الولادة	الفيروس المضخم للخلايا (CMV)، فيروس الحصبة الألماني، المجموعة B من Strepto coccus، Escherichia coli، Haemophilus influenza
اضطرابات جينية	تحديد أو تقييم الصورة السريرية الشاملة عادة ما تصطب ب وجود مرض يعالج وفقاً لذلك فقر الدم (Fanconi): نادراً ما يحدث، اضطرابات صبغية جسمية متنحية، عيوب خلقية متعددة TAR: عند إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية قبل الولادة يوجد إكتشافات في القلب والأطراف متلازمات (مجموعة أعراض) أخرى: عادة ما يحدث خلل في وظائف الصفائح الدموية

كما توجد أيضاً اضطرابات إضافية شائعة والتي تتضمن عادة الأطراف والقلب. إيقاف التمايز الخاص بالخلايا كبيرة النواة هو السبب في حدوث نقص شديد في الصفائح الدموية وعادة ما يتم التعرف عليه عند الولادة. يتم التشخيص قبل الولادة بإجراء إنخاذا العينة من دم الجنين؛ وذلك لتأكيد العدد القليل للصفائح في الحالات التي يشتبه في إصابتها بعد إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية. وكما هو الحال في نقص الصفائح الدموية المناعية للمستضد الخيفي، فإن نسبة البقاء ومعدل الوفيات يرتبط بوجود نزيف داخل القحف. وفي النهاية فإن نقصاً الصفائح الدموية تنتهي بعد مرور عام من العمر.

إن فقر الدم من نوع (Fanconi) الناتج عن اضطرابات صبغية جسدية متنحية تتسبب في حدوث نقص في الصفائح الدموية نتيجة حدوث فشل في نخاع العظام. وعادة ما يبدو واضحاً في الطفولة، ومع ذلك، فإن الحالات يتم التعرف عليها عند الولادة، هناك عديد من التشوهات الخلقية التي تصيب ٦٠-٧٠٪ من الأطفال المصابين والتي تشمل الجلد، والعظم، والقلب، والجهاز البولي التناسلي.

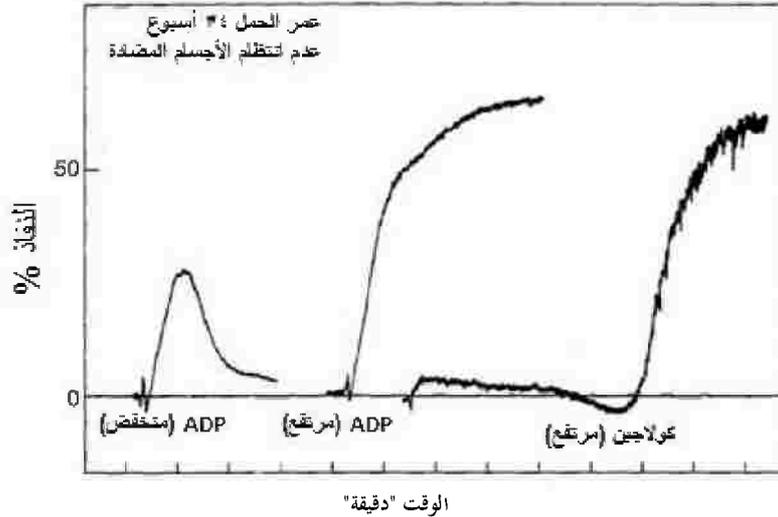
إن نقص الصفائح الدموية الخلقى المتعلق بغياب الخلايا كبيرة النواة هو عبارة عن اضطرابات نادرة صبغية جسدية متنحية والتي ينتج عنها نقص شديد في الصفائح الدموية الوليدية وغياب الخلايا كبيرة النواة من نخاع العظام [٦١]. هذا ينتج عنه حدوث متقدم لقلة الكريات الشاملة في الدم وعدم قدرتها على التنسج خلال ٣-٥ سنوات. على عكس الحالتين السابقتين، لا يوجد أي عيوب خلقية مصطحبة. يحدث هذا الاضطراب؛ نتيجة حدوث طفرات في جينات مستقبل للثرموبويتين c-mpI وربما هذا هو التفسير لسبب ارتفاع معدلات هرمون الثرموبويتين عند هؤلاء المرضى. و العلاج الوحيد الفعال في هذه الحالة هو عملية زرع النخاع [٦١].

توجد بعض الحالات الجينية الأخرى التي تؤدي إلى نقص الصفائح الدموية، ولكنها ليست شديدة. هذا يتضمن: متلازمة Wiskott-Aldrich، والخلل المعروف باسم May Hegglin، متلازمة Bernard Soulier، ومتلازمة Alport. يتم تقييم وظائف الصفائح الدموية بواسطة الصفائح الجينية الموجودة في العينة المأخوذة من دم الجنين داخل الرحم لتشخيص الاضطرابات التي تعيق الصفائح عن القيام بوظيفتها [٦٠]. لقد اكتشف دافوس Daffos ورفاقه أن الجليكوبروتين GPIIb/IIIa الخارج من غشاء الصفائح وبعض مولدات المضاد الأخرى تظهر بكميات طبيعية في بداية مبكرة من الحمل، في الفترة ما بين ١٦-١٨ أسبوعاً [٦٢]. لقد قام Daffos بدراسة وظائف الصفائح في الأجنة التي يتراوح عمرها الحملي بين ١٨-٢٩ أسبوعاً. فقد إكتشفت المجموعة أن هناك تباطؤ في الاستجابة للكولاجين Collagen، ولا يوجد تكس للصفائح مع الأدرينالين. أيضاً قام نيكوليني Nicolini ورفاقه بتنشيط الصفائح داخلياً (داخل الكائنات الحية) تحت ظروف قاعدية محكمة وداخل المختبر بعد إثارتها بواسطة أدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP) و u466169، المادة المنشطة الضعيفة والقوية على التوالي [٦٣]. و وجدوا أن الأجنة لديهم صفائح أقل فاعلية مقارنة بأمهاتهم وذلك بعد إضافة كلا العاملين المنشطين للصفائح بجميع التركيزات. قام Paidas, Haut ورفاقهم بدراسة وظائف الصفائح الجينية باستخدام طرق قياس التكس التقليدية للصفائح في ٢٤ جنيناً ممن إجتازوا اختبار العينة المأخوذة من دم الجنين، ويتراوح عمرهم الحملي ٢٠-٣٤ أسبوع، في وجود دواعي للبذل من الحبل السري والتي عبارة عن حساسية (Rh (n=9)، عدم توافق مولد المضاد مع فصائل الدم الأخرى (n=6)، تحليل الكروموسوم (NAIT (n=1)، ITP (n=1). لقد استطعنا إنتاج الخط الأول والثاني من تكس الصفائح (الشكل رقم ٤.٢). عند تحليل معلوماتنا المتعلقة بمقارنة المواد المنشطة ADP ( $2 \times 10^4 M$ ) وكولاجين (٢ مجم/مليتر) مقابل العمر الحملي، وجد أن هناك علاقة إحصائية مهمة ( $r=0.52$ ,  $p=0.008$ ) بين الاستجابة لADP والعمر الحملي. وطبقا لمعلوماتنا فإن وظائف الصفائح تزيد كلما تقدم العمر الحملي، وتصل إلى الاستجابات الطبيعية للبالغين في الثلاثة شهور الأخيرة. على الرغم من أن الاستجابة للكولاجين تتزايد بتقدم



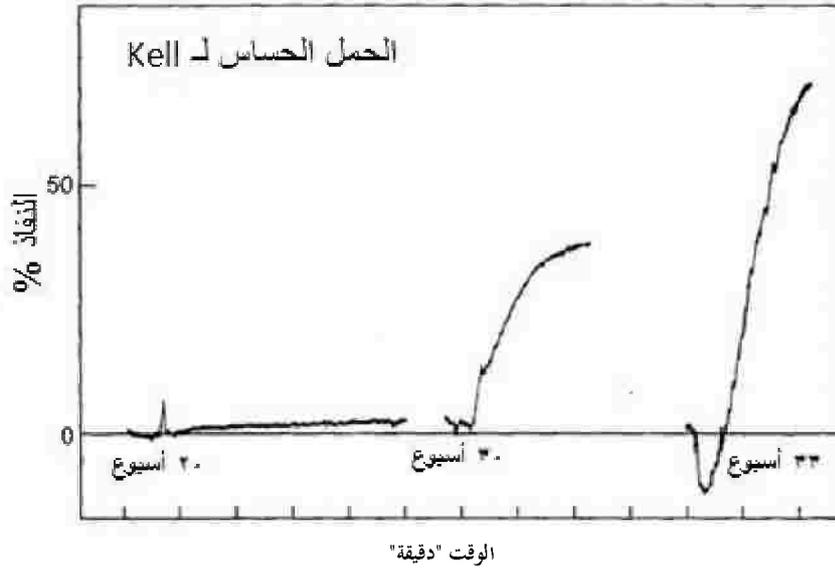
ومحرضاتها. بالتركيزات المنخفضة، يعمل الأدينوسين ثنائي الفوسفات على تكديس الصفائح على نحو منقلب وذلك نظرا لانكماش هذا المركب إلى جانب متلقي غشاء الصفائح، الأمر الذي يسبب تغييرا بالشكل وكشفا لمواقع ربط الفيبرينوجين. يتم ربط الفيبرينوجين بهذه المتلقيات وبشكل اللجائن المعتمدة على الكالسيوم وذلك بين جزئيات الفيبرينوجين مسببة تجميع الصفائح. أما في التركيزات المرتفعة لمركب الأدينوسين ثنائي الفوسفات، يتم تركيب الثرومبوكسان بل ويسبب إصدار حبيبات كثيفة الصفائح وحبيبات الألفا بما يؤدي إلى موجة ثانوية غير منقلبة للتكدس. يعمل الكولاجين على تجميع الصفائح بعد حدوث تأخر ما خلال وقت تلازم الصفائح لليفيات الكولاجين. علاوة على ذلك، وبالتركيزات المرتفعة، يحث الكولاجين على إجراء التكدس من خلال المسار غير المعتمد على الثرومبوكسان، مسار الفسفوانوسيتايد إينوزيتول. يشبه الإينفرين مركب الأدينوسين ثنائي الفوسفات وذلك في إحداث تجميع انعكاسي بالتركيز المنخفض؛ في حين يكون غير الانعكاسي بالتركيز المرتفع وذلك من خلال الثرومبوكسان أ<sup>٢</sup>، هذا وعلى الرغم من عدم تحفيز الإينفرين لتغيير الشكل. تلازم الصفائح في بادئ الأمر البطانة الفرعية بل وتغير في الشكل تحرك محرضات الصفائح الضعيفة كميات صغيرة من الكالسيوم بل وتؤدي إلى موجة أولية انعكاسية للتجميع فضلا عن إصدار محدد للحبيبات؛ في حين تحرك المحرضات الأكثر قوة مزيد من الكالسيوم بما يؤدي إلى التجميع غير الانعكاسي لموجة ثانوية ومزيد من إصدار الحبيبات. يحدث تكون الجلطة عند ربط الصفائح المنشطة بالفيبرينوجين في وجود الكالسيوم.

تكتل: استجابة طبيعية



الشكل رقم (٣، ٤). هو مثال على شكل الإستجابة " الطبيعية " للمنشط في الجنين في كينونة الثلث الثالث: ولقد تم الحصول على عينات من دم أجنة عمرها ٣٤ أسبوعاً من عمر الحمل من أجل توضيح التميع الإسوي غير الريبوسومي. وتم تصوير المنحنى الطبيعي لتكدس صفائح الدم إستجابةً للتركيز المرتفع والمنخفض لثنائي فوسفات الأدينوزين (ADP) والتركيز المرتفع لمادة الكولاجين.

تكتل: إستجابة متزايدة مع GA



الشكل رقم (٤,٤). هو مثال على استجابة تكديس صفيحات الدم المتزايد إلى ثاني فوسفات الأدينوزين مع تقدم العمر الجنيني في المريض الذي أخذت منه عينات دم الجنين المتسلسلة؛ وذلك بسبب كيل التوعية جاليوم

kell sensitization . GA

### النقاط الرئيسية

يعد التعرف على نقص الصفيحات الدموية عند الأمهات أثناء مدة الحمل مشكلة من المشكلات العويصة، وتقدر حال حدوثها بما يقرب نحو ٥٪ من جملة النساء الحوامل، وعادة ما يعرف على أنه نقص في عددالصفيحات الدموية  $10 \times 10^3$  / ميكرو لتر. وتعد أسباب نقص الصفيحات الدموية عند الأمهات مختلفة ومتنوعة أثناء مدة الحمل، العديد منها لا يتسق اتساقاً وثيقاً بحالة الحمل. وعلى خلاف ما قد ورد فإن علم أسباب مرض نقص الصفيحات الدموية لدى الجنين من الممكن أن يتشعب أمره، فإنه من الأهمية بمكان أن نتعرف على الجنين وحديثي الولادة المعرضين لخطر الإصابة نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد الخيفي نتيجة التمنيع المخالف والإضطرابات الوراثية الأخرى المرتبطة بنقص الصفيحات الدموية لدى الجنين أو وظائف الصفيحات الدموية المتغيرة لدى الجنين. ومن ثم يعد نقص الصفيحات الدموية المناعية للمستضد الخيفي في الدم عند الوليد (NATT) هو اضطراب تكون فيه الصفيحات الدموية لدى الجنين محتوية على مولد مضاد قد ورثه الابن من الأب وتفتقده الأم. ومن الممكن أن يحدث نزيف داخل الجمجمة قبل الولادة هذا النزيف يكون هو المسئول الأول عن غالبية الأمراض والوفيات لصاحب هذه الحالة. ويتعين على الطبيب الذي تم إستدعائه لتقييم نقص الصفيحات الدموية عند الأمهات والأجنة أن يكون مدركاً وذلك بأن يضع نصب عينيه كلا من حالات الحمل وغير الحمل غير المتصلة

بأسباب نقص الصفيحات الدموية. وفي أغلب الظروف، يلزم اتباع نهج متعدد التخصصات بمساهمة من أطباء التوليد، أخصائيي الدم، وأخصائيي الأطفال، وأخصائيي الطب المعملية على أن يتغلبوا على حالات المرضى الحوامل والأجنة وحديثي الولادة المعقدة الذين يعانون من اضطرابات نقص الصفيحات الدموية.

### المراجع

1. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993 Nov 11; 329(20):1463-6.
2. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL. Routine maternal platelet count: an assessment of a technologically driven screening practice. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Sep; 179(3 Pt 1):573-6.
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996 Jul 1; 88(1):3-40.
4. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984 Sep; 64(3):319-25.
5. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002 Mar 28; 346(13):995-1008. Review. No abstract available.
6. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993 Dec; 48(12):781-8.
7. Silver RM, Branch DW, Scott JR. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Aug; 173(2):479-82.
8. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000 Jul; 37(3):275-89.
9. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul; 177(1):149-55.
10. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol* 2003 Dec 15; 102(3):4306-11.
11. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003.
12. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999 Jun; 42(2):360-7.
13. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-1584.
14. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 Nov 26; 339(22): 1585-94.
15. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al; French Clinical and Biological Network on Adult Thrombotic Microangiopathies. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007 Apr 1; 109(7):2815-22.
16. Jamshed S, Kouides P, Sham R, Cramer S. Pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura in the placenta, with emphasis on the snowman sign. *Pediatr Dev Pathol* 2007 Nov-Dec; 10(6):455-62.
17. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004 Aug; 44(8): 1149-58.
18. Galli M, Musico M, Gervasoni C, et al. No evidence of a higher risk of progression to AIDS in patients with HIV-1-related severe thrombocytopenia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12:268-75.
19. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(3 Suppl):311S-37S.

20. Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, *et al*; French Heparin-induced Thrombocytopenia Study Group. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003 Jun; 121(5):786-92.
21. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood* 1994 Sep 15; 84(6): 1851-6.
22. Paidas MJ, Haut MJ, Lockwood CJ. Platelet disorders in pregnancy: Implications for mother and fetus. *Mt Sinai J Med* 1994; 61(5):389-403.
23. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997; 337:22.
24. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, *et al*. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110:833.
25. Yinon Y, Spira M, Solomon O, *et al*. Antenatal noninvasive treatment of patients at risk for alloimmune thrombocytopenia without a history of intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1153.
26. Althaus J, Weir EG, Askin F, *et al*. Chronic villitis in untreated neonatal. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1100.
27. Kay HH, Hage ML, Kurtzberg J, *et al*. Alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:110.
28. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, *et al*. 348 casts of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989; 1:303.
29. Herman JH, Jumbelic ML, Ancona RJ, Kickler TS. In utero cerebral hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8:3 12.
30. Bussel JBF, Berkowitz RL, Lynch L, *et al*. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1414.
31. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia; state of the art 2006. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:907.
32. Tiller H, Killie MK, Skogen B, *et al*. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG* 2009; 116:594.
33. Turner ML, Bessos H, Fagge T, *et al*. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-Ia. *Transfusion* 2005; 45:1945.
34. Durand-Zaleski I, Schlegel N, Rlnm-Roisgard C. *et al* Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Am J Perinatol* 1996; 13:423.
35. Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk, A, *et al*. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *EJOG* 2007; 114:588.
36. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, *et al*. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-Ia (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998; 92:2280.
37. Lipitz S, Ryan G, Murphy MF, *et al*. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-PIA1 (anti-HPA-Ia): importance of paternal and fetal platelet typing for assessment of fetal risk. *Prenat Diagn* 1992; 12:955.
38. Ohto H, Kato K, Tohyama Y, *et al*. Prenatal determination of human platelet antigen type 4 by DNA amplification of amniotic fluid cells. *Transfus Sci* 1997; 18:85.
39. Quintanar A, Jallu V, Legros Y, Kaplan C. Human platelet antigen genotyping using a fluorescent SSCP technique with an automatic sequencer. *Br J Haematol* 1998; 103:437.
40. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003; 122:275.
41. Raynient R, Brunskill S, Stanworth S, *et al*. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004226.
42. Gaddipati S, Berkowitz RL, Lembedt AA, Lapinski R, McFarland JG, Bussel JB. Initial platelet counts predict the response to intravenous gamma globulin therapy in fetuses that are affected by PLAI1 incompatibility. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 107:91.
43. Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, *et al*. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1992; 80:67.

44. Bussel JB, Berkowitz RL, McFarland JG, *et al.* Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1988; 319:1374.
45. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, *etal.* Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006; 107:91.
46. Radder CM, de Haan MJ, Brand A, *et al.* Follow up of children after antenatal treatment for alloimmune thrombocytopenia. *Early Hum Dev* 2004; 80:65.
47. Ward MJ, Pauliny J, Lipper EG, Bussel JB. Long-term effects of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and its antenatal treatment on the medical and developmental outcomes of affected children. *Am J Perinatol* 2006; 23:487.
48. Overton TG, Duncan KR, Jolly M, *et al.* Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:826.
49. Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, *et al.* Alloimmune thrombocytopenia: fetal and neonatal losses related to cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:475.
50. Kanhai HH, Van Den Akker ES, Walther, FJ, Brand, A. Intravenous immunoglobulins without initial and follow-up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21:55.
51. Van Den Akker E, Oepkes D, Lopriore E, *et al.* Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG* 2007; 114:469.
52. Thung SF, Grobman WA. The cost effectiveness of empiric intravenous immunoglobulin for the antepartum treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1094.
53. Berkowitz RL, Lesser ML, McFarland JG, *et al.* Antepartum treatment without early cordocentesis for standard-risk alloimmune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110:249.
54. Van Den Akker E, Oepkes D, Brand A, Kanhai HH. Vaginal delivery for fetuses at risk of alloimmune thrombocytopenia? *BJOG* 2006; 113:781.
55. Ghevaert C, Wilcox DA, Fang J, *et al.* Developing recombinant HPA-1a-specific antibodies with abrogated Fcγ receptor binding for the treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *J Clin Invest* 2008; 118:2929.
56. Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, van der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG* 2010 Jul 8.
57. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, Tsaour FW, Macfarland JG. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2010 May 20. [Epub ahead of print]
58. Giers G, Wenzel F, Riethmacher R, Lorenz H, Tutschek B. Repeated intrauterine IgG infusions in foetal alloimmune thrombocytopenia do not increase foetal platelet counts. *Vox Sang* 2010 Jul 6.
59. Segata M, Chaoui R, Khalek N, Bahado-Singh R, Paidas MJ, Mari G. Fetal thrombocytopenia secondary to parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jan; 196(1):61.e1-4.
60. Daffos F, Forestier F, Kaplan C, Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Apr; 158(4):939-46.
61. Ballmaier M, Gemeshausen M, Schulze H. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 2001; 97:139-146.
62. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood* 1986; 68(2):488-92.
63. Nicolini U, Guarneri D, Gianotti GA, Campagnoli C, Crosignani PG, Gatti L. Maternal and fetal platelet activation in normal pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83(1):65-9.