



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

دور الريتوكسيماب في علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي المستمر والمزمن عند الأطفال

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا:
ولاء محمد هوشو

برئاسة:

أ.د. سمير بقله

رئيس قسم طب الأطفال

كلية الطب البشري - جامعة دمشق

بإشراف:

أ.د. عثمان حمدان

أستاذ في قسم طب الأطفال

كلية الطب البشري - جامعة دمشق

شكر وتقدير

فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
١	الملخص
٢	الجزء التمهيدي
٧	الجزء النظري
٨	نقص الصفائح المناعي الذاتي المستمر والمزمن
٨	١-١- تمهيد
٨	١-٢- الوبائيات
٨	١-٣- عوامل الخطر
٩	١-٣-١- العوامل الوراثية
٩	١-٤- الآلية المرضية
٩	١-٥- التظاهرات السريرية
١٠	١-٦- مقارنة نقص الصفائح المناعي الذاتي
١٠	١-٦-١- مقارنة نقص الصفائح المناعي الذاتي الحاد
١١	١-٦-٢- مقارنة نقص الصفائح المناعي الذاتي المزمن
١٣	١-٧- التوصيات العامة لأهل الأطفال المصابين بنقص الصفائح المناعي الذاتي المزمن
١٣	١-٨- المراقبة
١٤	١-٩- العلاج
١٤	١-٩-١- استئطاب العلاج
١٤	١-٩-٢- علاج النزف الحاد أو خطر حدوث النزف
١٥	١-٩-٣- علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي المزمن
١٦	١-٩-٣-١- Rituximab
١٦	١-٩-٣-٢- TPO-RA
١٨	١-٩-٣-٣- استئصال الطحال
١٩	١-٩-٣-٤- المركبات الدوائية الأخرى
١٩	١-٩-٣-٥- المركبات الدوائية الأخرى
٢٠	١-١٠- الإنذار
٢١	الريتوكسيماب
٢١	١-٢- تمهيد
٢١	١-٢- الملحة التاريخية
٢٢	١-٢-٣- Rituximab في علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي
٢٣	١-٢-٤- جرعة Rituximab في علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي
٢٥	١-٢-٥- العوامل البدئية المنبئة بالاستجابة للعلاج بـ Rituximab
٢٦	١-٢-٦- التأثير طويل الأمد للعلاج بـ Rituximab لدى مرضى نقص الصفائح المناعي الذاتي
٢٦	١-٢-٧- النتائج المتوقعة للعلاج بـ Rituximab لدى مرضى نقص الصفائح المناعي الذاتي
٢٦	١-٢-٨- المشاركة الدوائية من أجل تحقيق استجابة طويلة الأمد للعلاج بـ Rituximab
٢٩	١-٢-٩- فعالية إعادة العلاج بـ Rituximab

٢٩	٢-١٠- تعافي الخلايا للمفاوية البائية بعد العلاج بـRituximab
٢٩	٢-١١- تأثير العلاج بـRituximab على الخلايا للمفاوية الثانية
٣٠	٢-١٢- التأثيرات الجانبية للعلاج بـRituximab
٣٢	٢-١٣- تطبيق العلاج بـRituximab لدى الأطفال
٣٣	٢-١٣-١- معايير الاستجابة على العلاج بـRituximab لدى الأطفال
٣٣	٢-١٣-٢- بروتوكول تطبيق العلاج بـRituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفائح المناعي الذاتي في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق
٣٦	الدراسات المرجعية
٣٦	٣-١- الدراسة المرجعية الإيطالية (٢٠١٩)
٣٧	٣-٢- الدراسة الكورية (٢٠١٤)
٣٩	الجزء العملي
٤٠	الفصل الأول: أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق
٤٠	١-١- سؤال البحث
٤٠	١-٢- هدف البحث
٤٠	١-٣- منهج البحث وأدواته
٤٠	١-٣-١- تصميم الدراسة
٤٠	١-٣-٢- عينة الدراسة
٤١	١-٣-٣- متغيرات الدراسة
٤١	١-٤- الطرائق والمواد
٤٣	١-٥- التحليل الإحصائي
٤٤	الفصل الثاني: النتائج
٤٤	٢-١- الخصائص العامة للمشاركين
٤٤	٢-٢- الجنس
٤٤	٢-٣- العمر
٤٤	٢-٤- مرحلة الإصابة بنقص الصفائح المناعي الذاتي
٤٥	٢-٥- الصفائح قبل العلاج بـRituximab
٤٥	٢-٦- الاستجابة المبكرة للعلاج بـRituximab
٤٦	٢-٦-١- تعداد الصفائح بعد أسبوع من العلاج بـRituximab
٤٧	٢-٧- الاستجابة البدئية للعلاج بـRituximab
٤٧	٢-٧-١- تعداد الصفائح بعد شهر من العلاج بـRituximab
٤٨	٢-٨- الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab
٤٩	٢-٨-١- تعداد الصفائح بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab
٤٩	٢-٩- الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab
٥٠	٢-٩-١- تعداد الصفائح بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab
٥٠	٢-١٠- الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab
٥١	٢-١٠-١- تعداد الصفائح بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab
٥١	٢-١١- الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab

٥٢	٢-١١-١- تعداد الصفائح بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab
٥٣	٢-١٢-١- الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab
٥٣	٢-١٢-١- تعداد الصفائح بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab
٥٤	٢-١٣-١- النكس بعد العلاج بـRituximab
٥٤	٢-١٤-١- العوامل المؤثرة على الاستجابة للعلاج بـRituximab
٥٤	٢-١٤-١- العوامل المؤثرة على الاستجابة البكرة
٥٦	٢-١٤-٢- العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية
٥٧	٢-١٤-٣- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج
٥٨	٢-١٤-٤- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج
٥٩	٢-١٤-٥- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج
٦١	٢-١٤-٦- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج
٦٢	٢-١٤-٧- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج
٦٣	الفصل الثالث: المناقشة
٦٥	الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات
٦٥	٤-١- الاستنتاج
٦٥	٤-٢- صعوبات البحث
٦٥	٤-٣- التوصيات والمقترحات
٦٥	٤-٤- موجز
٦٦	المراجع

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
	الجزء النظري
١٠	الجدول (١-١): التقييم المخبري المبدئي للأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي.
١١	الجدول (٢-١): التشخيص التفريقي لأسباب نقص الصفيحات لدى الأطفال.
١٤	الجدول (٣-١): الخط العلاجي الأول في النزف الحاد في سياق نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن.
٢٢	الجدول (١-٢): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بجرعة ٣٧٥ ملغ/م ² أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي.
٢٤	الجدول (٢-٢): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بجرعات مختلفة علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي.
٢٧	الجدول (٣-٢): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بالمشاركة مع الديكساميثازون في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي.
٢٨	الجدول (٤-٢): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بالمشاركة مع أدوية أخرى في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي.
٣٦	الجدول (١-٣): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي لدى الأطفال.
٣٧	الجدول (٢-٣): الخصائص العامة في الدراسة الكورية.
٣٨	الجدول (٣-٣): المقارنة وفقًا لحدوث النكس في الدراسة الكورية.
	الجزء العملي
٤٤	الجدول (١-٢): توزيع عينة الدراسة وفقًا للجنس.
٤٤	الجدول (٢-٢): توزيع عينة الدراسة وفقًا للمجموعات العمرية.
٤٥	الجدول (٣-٢): توزيع عينة الدراسة وفقًا لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي.
٤٥	الجدول (٤-٢): متوسط مدة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي.
٤٥	الجدول (٥-٢): متوسط تعداد الصفيحات قبل العلاج بـRituximab.
٤٦	الجدول (٦-٢): الاستجابة الباكرا للعلاج بـRituximab.
٤٦	الجدول (٧-٢): معدل الاستجابة الباكرا للعلاج بـRituximab.
٤٦	الجدول (٨-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد أسبوع من العلاج بـRituximab.
٤٧	الجدول (٩-٢): الاستجابة البدئية للعلاج بـRituximab.
٤٧	الجدول (١٠-٢): معدل الاستجابة البدئية للعلاج بـRituximab.
٤٨	الجدول (١١-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد شهر من العلاج بـRituximab.
٤٨	الجدول (١٢-٢): الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab.
٤٨	الجدول (١٣-٢): معدل الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab.
٤٩	الجدول (١٤-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab.
٤٩	الجدول (١٥-٢): الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٠	الجدول (١٦-٢): معدل الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٠	الجدول (١٧-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٠	الجدول (١٨-٢): الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab.
٥١	الجدول (١٩-٢): معدل الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab.

٥١	الجدول (٢-٢٠): متوسط تعداد الصفائح بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٢	الجدول (٢-٢١): الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٢	الجدول (٢-٢٢): معدل الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٢	الجدول (٢-٢٣): متوسط تعداد الصفائح بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٣	الجدول (٢-٢٤): الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٣	الجدول (٢-٢٥): معدل الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٣	الجدول (٢-٢٦): متوسط تعداد الصفائح بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab.
٥٤	الجدول (٢-٢٧): النكس بعد العلاج بـRituximab.
٥٤	الجدول (٢-٢٨): متوسط الفترة الخالية من النكس بعد العلاج بـRituximab.
٥٥	الجدول (٢-٢٩): العوامل المؤثرة على الاستجابة الباكرة الشاملة.
٥٥	الجدول (٢-٣٠): العوامل المؤثرة على الاستجابة الباكرة الكاملة.
٥٦	الجدول (٢-٣١): العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية الشاملة.
٥٦	الجدول (٢-٣٢): العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية الكاملة.
٥٧	الجدول (٢-٣٣): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ٦ أشهر من العلاج.
٥٨	الجدول (٢-٣٤): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ٦ أشهر من العلاج.
٥٨	الجدول (٢-٣٥): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ١٢ شهر من العلاج.
٥٩	الجدول (٢-٣٦): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ١٢ شهر من العلاج.
٦٠	الجدول (٢-٣٧): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ٢٤ شهر من العلاج.
٦٠	الجدول (٢-٣٨): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ٢٤ شهر من العلاج.
٦١	الجدول (٢-٣٩): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ٣٦ شهر من العلاج.
٦١	الجدول (٢-٤٠): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ٣٦ شهر من العلاج.
٦٢	الجدول (٢-٤١): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة والكاملة بعد ٤٨ شهر من العلاج.

جدول الاختصارات

ORR	Overall Response Rate
CR	Complete Rate
ITP	Imunne Thrombocytopenia
HLA	Humman Leukocyte–Antigen
PCR	Polymerase Chain Reaction
HIV	Humman Imunnedeficiency Virus
ANA	Antinuclear–Antibodies
IVIG	Intravenous Immunuglobulin
TPO–RA	Thrombopoietin–Receptor Agonist
MMF	Mycophenolate Mofetil
6–MP	6–Mercaptopurine
FDA	Food and Drug Administatian
EMA	European Medicines Agency
CVID	Common Variable Immundeficiency
PML	Progressive–Multifocal Leukoencephalopathy
ANCA	Anti–Neutrophil Cytoplasmic Antibody

الملخص

خلفية البحث: أدى تطبيق Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن إلى نتائج جيدة حيث وصل معدل الاستجابة إلى أكثر من ٦٠٪ مما جعل Rituximab خيار علاجي آمن وفعال عوضاً عن استئصال الطحال.

هدف البحث: تقويم دور الريتوكسيماب في علاج فرقية نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن عند الأطفال.

المواد والطرائق: أجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شارك فيها ٣٠ طفلاً من شعبة وعيادة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين ٢٠٢٠/١/١ و ٢٠٢٣/١٢/٣١. شملت متغيرات الدراسة معدل ORR و CR الباكر والبدئي وبعد ٦ و ١٢ و ٢٤ و ٣٦ و ٤٨ شهراً.

النتائج: بلغ عدد الإناث ١٨ طفلةً بنسبة ٦٠٪ والذكور ١٢ طفلاً بنسبة ٤٠٪. تراوح عمر الأطفال من ٤ سنوات إلى ١٣ سنة بمتوسط 8.1 ± 3 سنة. بلغ عدد الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن ٢٣ طفلاً بنسبة ٧٦.٧٪ والمستمر ٧ طفلاً بنسبة ٢٣.٣٪. بلغ معدل ORR بعد أسبوع من العلاج ٩٠٪ ومعدل CR ٧٠٪. بلغ معدل ORR بعد شهر من العلاج ٧٦.٧٪ ومعدل CR ٦٠٪. بلغ معدل ORR بعد ٦ أشهر من العلاج ٧٠٪ ومعدل CR ٥٦.٧٪. بلغ معدل ORR بعد ١٢ شهر من العلاج ٥٣.٤٪ ومعدل CR ٤٦.٧٪. بلغ معدل ORR بعد ٢٤ شهر من العلاج ٤٦.٧٪ ومعدل CR ٤٣.٣٪. بلغ معدل ORR بعد ٣٦ شهر من العلاج ٤٠٪ ومعدل CR ٣٦.٧٪. بلغ معدل ORR بعد ٤٨ شهر من العلاج ٣٠٪ ومعدل CR ٣٠٪. حدث النكس لدى ١٤ طفلاً بنسبة ٤٦.٧٪، تراوحت الفترة الخالية من النكس من ٣ أشهر إلى ٤٨ شهر بمتوسط 23.7 ± 18 شهر.

وجدت الدراسة وجود علاقة بين الاستجابة الباكرة والبدئية مع العمر الأكبر من ٨ سنوات (OR 20) بالإضافة إلى وجود علاقة بين الاستجابة طويلة الأمد لفترة زمنية تصل حتى ٤٨ شهر مع الإناث (OR 15).

الخلاصة: أثبتت الدراسة إلى ارتفاع معدل الاستجابة الباكرة وطويلة الأمد على تطبيق العلاج بـRituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن، حيث ارتفع معدل حدوث الاستجابة لدى الإناث الأكبر من ٨ سنوات..

الكلمات المفتاحية: نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن، نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر، الأطفال، Rituximab.

الجزء التمهيدي

١ - المقدمة

يعتبر نقص الصفيحات المناعي الذاتي من أهم الأسباب النزفية المكتسبة لدى الأطفال الناتجة عن أضداد ذاتية من النوع IgG التي ترتبط بغشاء الصفيحات في الدوران المحيطي مما يؤدي إلى بلعمتها من قبل البالعات وحيدة الخلية في الطحال.

تعتبر معظم حالات نقص الصفيحات المناعي الذاتي خفيفة الشدة ومحددة لذاتها إلا أن هناك حالات لا يحدث فيها الشفاء التام للمرض وتستمر الأعراض لأكثر من ٣ أشهر أو قد يحدث النكس بعد سنوات من العلاج.^(١)

٢ - المشكلة البحثية

يحتاج الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن غير المستجيب على أدوية الخط العلاجي الأول والمعتمد على الستيروئيدات، إلى تطبيق أدوية الخط العلاجي الثاني ومنها Rituximab. يساعد هذا البحث في تقويم دور Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن لدى الأطفال.

٣ - التساؤلات البحثية

- ما هي نتائج العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن؟
- ما هي العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية وطويلة الأمد للعلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن؟

٤ - هدف البحث

- تحديد معدل الاستجابة على العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن.
- تحديد إمكانية اعتماد العلاج بـ Rituximab كبديل لاستئصال الطحال لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن.

٥- أهمية البحث

تكمُن أهمية البحث في اعتباره دراسة أولى من نوعها حول تطبيق Rituximab كخط علاجي ثاني لنقص الصفيحات المناعي الذاتي لدى الأطفال وإمكانية اعتماده كبديل لاستئصال الطحال مما يساهم في خفض معدل حدوث النكس وزيادة معدل الشفاء وبالتالي تحسين الإنذار ونوعية الحياة.

٦- محدوديات البحث

تنوعت الصعوبات التي واجهت الدراسة منها صعوبة متابعة جميع الحالات وعدم توفر التحاليل المخبرية بشكل مستمر والانقطاع المتكرر لـ Rituximab من صيدلية مشفى الأطفال.

٧- مناهج البحث وأدواته

٧-١- تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حشدية.

٧-٢- عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها ٣٠ طفلاً من شعبة أمراض الدم والأورام والمراجعين لعيادة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين ٢٠٢٠/١/١ و ٢٠٢٣/١٢/٣١ وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

• معايير القبول

١. الأطفال الذين لديهم نقص صفيحات مناعي ذاتي لمدة لا تقل عن ٣ أشهر (المستمر و المزمن)
٢. الأطفال الذين تلقوا أدوية الخط العلاجي الأول سابقاً كالكسترونيديات القشرية والغلوبولينات المناعية دون استجابة.
٣. الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين سنة و ١٣ سنة.
٤. الأطفال الذين لديهم التزام جيد بالخطة العلاجية والمتابعة.

• معايير الاستبعاد

١. الأطفال الذين لديهم نقص صفيحات مناعي ذاتي لمدة أقل من ٣ أشهر.
٢. الأطفال الذين تكون أعمارهم أصغر من سنة وأكبر من ١٣ سنة.
٣. الأطفال الذين لديهم نقص صفيحات في سياق إحدى أمراض المناعة الذاتية أو الخباثات الدموية.
٤. الأطفال الذين يخضعون لعلاج دوائي آخر كالديكساميثازون والغلوبولينات المناعية و المشبطات المناعية خلال فترة تطبيق Rituximab.
٥. الأطفال الذين لديهم ارتكاس تحسسي تالي لتطبيق الجرعة الأولى من Rituximab.

٨- الطرائق والمواد

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شملت ٣٠ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن وممن حققوا معايير القبول من الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام والمراجعين لعيادة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق. وضع تشخيص **نقص الصفيحات المناعي الذاتي** اعتماداً على نقص صفيحات معزول لقيمة أقل من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر مع بقاء تعداد الكريات البيضاء وخضاب الدم ضمن المجال الطبيعي و بزل النقي ضمن الطبيعي كما وضع تشخيص **نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر** عند نقص تعداد الصفيحات المستمر لمدة بين ٣ و ٦ شهر، و**نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن** عند نقص تعداد الصفيحات المستمر لمدة أكثر من ٦ شهر.

خضع جميع الأطفال إلى العلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع وفقاً للبروتوكول العلاجي المتبع في مستشفى الأطفال الذي يؤكد على ضرورة تمديد الجرعة المعيارية من Rituximab بالمحلول الملحي حتى نصل إلى تركيز ١ ملغ/مل ويتم التسريب ببطء باستخدام العدادة، حيث يعطى الطفل خلال الساعة ١ ملغ/كغ/ساعة بما لا يتجاوز ٥٠ ملغ/ساعة ثم يتم رفع المعدل ١ ملغ/كغ/ساعة كل نصف ساعة في حال عدم وجود ارتكاس تحسسي لكن دون أن تتجاوز ٤٠٠ ملغ/ساعة، مع مراعاة شروط التطبيق كإعطاء متيل پردنيزولون وديفنهيدرامين والسيتامول قبل البدء بالتسريب الوريدي.

تم تطبيق Rituximab لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن عشوائياً وفقاً لتوافره في مستشفى الأطفال أو قدرة الأهل على تأمينه والالتزام بالخطة العلاجية والمتابعة. أُجريت جميع التحاليل المخبرية في مخبر مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وفقاً للطرق التقليدية، حيث أُجري تعداد الدم الكامل قبل البدء بتطبيق Rituximab ثم بعد أسبوع ثم بعد شهر ثم ٦ أشهر ثم ١٢ شهر ثم ٢٤ شهر ثم ٣٦ شهر ثم ٤٨ شهر.

اعتمدت معايير الجمعية الأمريكية لأمراض الدم عام ٢٠١٩ لتعريف الاستجابة على العلاج بـ

Rituximab التي عرفت :

- **الاستجابة الباكورة** على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد أسبوع من العلاج.
- **الاستجابة البدئية** على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد شهر من العلاج.
- **الاستجابة الدائمة** على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد ٦ أشهر من العلاج.
- **الهدأة** على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر بعد ٦ أشهر من العلاج.

- **النكس** على أنه تعداد الصفيحات أقل من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع أو بدون عودة الأعراض النزفية في أي وقت بعد حدوث الاستجابة البدئية.
 - **الاستجابة الجزئية** على أنها تعداد الصفيحات بين ٣٠ و ١٠٠ ألف/ميكرو لتر أو ضعف تعداد الصفيحات القاعدي دون علامات نزفية.
 - **الاستجابة الكاملة** على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر.
- بناءً عليه حُسب معدل الاستجابة الشامل **Overall Response Rate (ORR)** ويُقصد به معدل المرضى الذين لديهم استجابة جزئية أو كاملة على العلاج بالإضافة **معدل الاستجابة الكامل Complete Rate (CR)** ويُقصد به معدل المرضى الذين لديهم استجابة كاملة على العلاج بعد أسبوع وشهر و٦ أشهر و١٢ شهر و٣٦ شهر و٤٨ شهر. كما حُسبت الفترة الزمنية الخالية من حدوث النكس.

٩- الدراسات المرجعية

٩-١- الدراسة الإيطالية (٢٠١٩)

دور Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي^(٨٠).

للباحثين ايلزا لوشيني، فراشيسكو زاجا، جيمس بروسيل.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم دور Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي على مدى ٢٠ عام حيث شملت العديد من الدراسات لدى البالغين والأطفال. خلصت الدراسة المرجعية إلى أن معدل ORR ٥٩٪ ومعدل CR ٢٧٪ وحافظ ٣٦٪ من الأطفال على هجوع طويل الأمد بمتوسط ١٣.٥ شهر.

٩-٢- الدراسة الكورية (٢٠١٤)

النتائج طويلة الأمد لاستئصال الطحال بالتنظير البطني لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي^(٨٣).

للباحثين دونغ كيم، جاي شانغ.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم النتائج طويلة الأمد لاستئصال الطحال بالتنظير البطني لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي. اختير ١٨ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي في الفترة الزمنية الممتدة من ١٩٩٨ إلى ٢٠٠٧. أظهرت النتيجة الأولية للدراسة أن عدد الذكور ١٤ طفلاً بنسبة ٧٧٪ والإناث ٤ طفلة بنسبة ٢٣٪ كما بلغ متوسط العمر 9.5 ± 3.8 سنة.

حدثت استجابة جيدة خلال فترة متابعة ٨٢ شهر ما يعادل ٦ سنوات ونصف لدى ٩ أطفال دون الحاجة للعلاجات الدوائية الأخرى و ٩ أطفال حدث لديهم النكس. بالمقارنة بين الأطفال الذين حققوا

الاستجابة طويلة الأمد والأطفال الذين حدث لديهم النكس تبين أن المكوث المطول في المشفى بعد العمل الجراحي ونقص تعداد الصفائح قبل العمل الجراحي ونقص تعداد الصفائح بعد شهر من العمل الجراحي أعلى في مجموعة الأطفال الذين حدث لديهم النكس.

١٠- مكونات البحث

١٠-١- يتكون البحث من جزأين أولهما القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة.

١٠-٢- وثانيهما القسم العملي الذي يتضمن الإطار العام العملي والمواد والطرائق المتبعة خلال الدراسة وصولاً للنتائج ومناقشتها وانتهاء بالاستنتاجات والتوصيات المقترحة. ويتكون من أربعة فصول:

١. الفصل الأول: يتضمن سؤال البحث، والهدف، وتصميم الدراسة، والطرائق والمواد المتبعة.
٢. الفصل الثاني: يعرض النتائج التي توصلت إليها الدراسة وفق جداول ومخططات.
٣. الفصل الثالث: يناقش النتائج ويقارنها مع الدراسات العالمية.
٤. الفصل الرابع: يعرض الاستنتاجات والتوصيات المقترحة وأهم العقبات التي واجهتنا خلال إنجاز البحث.

الجزء النظري

نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن

Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia

تمهيد

الصفيحات الدموية:

أولاً: صفاتها: الصفيحات هي خلايا دموية صغيرة عديمة النواة، يبلغ متوسط قطرها 2-5 ميكرون مع ثخانة تقدر ب 1.5 ميكرون وحجم الخلية وسطي من 6-10 فمتولتر. يبلغ تعداد الصفيحات بشكل ثابت (150-400) ألف في الميكروليتر مع فترة حياة قصيرة (7-10) أيام.

يصغر حجم الصفيحات خلال دورة حياتها الطبيعية حيث أن الصفيحات القديمة تصبح أصغر حجماً من الصفيحات الحديثة، وعند انتهاء دورة حياتها ضمن الأوعية أو بعد استكمال نشاطها في تشكيل علقه ضمن الوعاء، يتم إزالتها من الوعاء من قبل العدلات و البالعات ونقلها الى الطحال لازالتها من الجسم.

تتضمن الصفيحات عضيات خاصة مثل المنقدرات، لذلك فهي ذات استقلاب فعال، وتملك جهاز هيكلي منظم بدقة وحيبيات افرازية نوعية، وجهاز استقبال غشائي فريد استجابة لتفاعلات الصفيحات الكبيرة.

ثانياً: نشأتها:

للحفاظ على تعداد الصفيحات يجب ان يتم انتاج حوالي 100 مليار من الصفيحات بشكل يومي من نواءات نقي العظم،

النواءات هي خلايا نقوية نادرة تشغل أقل من 0.1 % من خلايا نقي العظم، ويتم تبدل تعدادها من قبل عوامل مثل الثرمبوبويتين.

الريتوكسيماب:

يعتبر Rituximab مضاد وحيد النسيلة من النمط IgG₁-K موجه ضد CD20 الموجود على سطح الخلايا اللمفاوية البائية من خلال ثلاث آليات:

١. السمية الخلوية المرتبطة بالمتمة.
٢. السمية الخلوية المرتبطة بالأضداد.
٣. التأثير المباشر على الموت الخلوي المبرمج للخلايا اللمفاوية البائية.^(٢٥)

تُعرف فرغرية نقص الصفيحات المناعي الذاتي بنقص صفيحات معزول لقيمة أقل من ١٠٠ ألف/ميكرولتر مع بقاء تعداد الكريات البيضاء وخضاب الدم ضمن المجال الطبيعي.

تعتبر فرغرية نقص الصفيحات المناعي الذاتي مجهولة السبب ويمكن أن تُعرض بوجود انتان فيروسي. تُقسم إلى فرغرية نقص الصفيحات المناعي الذاتي البدئية التي تحدث بغياب أي مرض مستبطن وفرغرية نقص الصفيحات المناعي الذاتي الثانوية التي تحدث بوجود عامل مؤهب لذلك.

استخدم مسبقاً اختصار ITP للدلالة على فرغرية نقص الصفيحات مجهول السبب Idiopathic Thrombocytopenia Purpura، لكن حديثاً استبدلت كلمة مجهول السبب Idiopathic بكلمة مناعية Immune للتركيز على الآلية المناعية في حدوث المرض كما استبعدت كلمة الفرغرية Purpura بسبب تنوع الموجودات السريرية النزفية وعدم اقتصارها على الفرغريات^(١).

تكون معظم حالات نقص الصفيحات المناعي الذاتي لدى الأطفال محددة لذاتها وتُعرف على أنها **نقص الصفيحات المناعي الذاتي الحاد** عند نقص تعداد الصفيحات لمدة أقل من ٣ أشهر، و**نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر** عند نقص تعداد الصفيحات المستمر لمدة بين ٣ و٦ شهر، و**نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن** عند نقص تعداد الصفيحات المستمر لمدة أكثر من ٦ شهر^(١).

١-٢- الوبائيات

يتراوح معدل حدوث نقص صفيحات المناعي الذاتي الحاد من ١ إلى ٦.٤ حالة لكل ١٠٠ ألف طفل في الولايات المتحدة الأمريكية. يحدث نقص صفيحات المناعي الذاتي في أي عمر مع ذروة وقوع بين عمر ٢ و٥ سنوات. يرتفع معدل الإصابة لدى الذكور مقارنة مع الإناث في أعمار الطفولة المبكرة بينما يرتفع معدل إصابة الإناث مقارنة مع الذكور في أعمار المراهقة، أما بالنسبة للإزمان فقد وجد أن نسبة حدوث نقص الصفيحات المناعي المزمن أعلى لدى الإناث خاصة في الفئة العمرية ما بعد البلوغ أما في مرحلة الطفولة لا فرق واضح بين الجنسين لكن حدوث الإزمان أشيع لدى الإناث خاصة في المرحلة ما قبل المراهقة وقد يفسر ذلك بوجود تأثير لارتفاع الأستروجين في تحريض المناعة الذاتية^(٢).

يتراوح معدل حدوث نقص صفيحات المناعي الذاتي المزمن من ١٠ إلى ٢٠٪ من الأطفال المصابين بنقص صفيحات المناعي الذاتي الحاد^(٣).

١-٣- عوامل الخطر

تشمل عوامل خطر حدوث نقص صفيحات المناعي الذاتي المزمن كل من^(٤):

- العمر الكبير (أكبر من ١٠ سنوات)
- نقص الصفيحات بنسبة قليلة عند تظاهر المرض (أكثر من ٢٠ ألف).
- السير السريري البطيء في تظاهر الأعراض.

- غياب وجود قصة انتان تنفسي علوي أو إعطاء اللقاحات قبل تظاهر الأعراض.
- القصة الإيجابية للأمراض المزمنة وخاصة أمراض المناعة الذاتية.

١-٣-١ - العوامل الوراثية

تزيد العوامل الوراثية من خطر حدوث نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن، حيث أشارت الدراسات إلى وجود ارتباط بين التغير في الجينات المسؤولة عن العملية المناعية مثل CD28، CTLA4، DNAM1، FCGR2B، ICOS، LAG3، PD1، TIM3، TLR4، TNFSF4 مع استجابة أقل على العلاج الدوائي وارتفاع معدل حدوث نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن.^(٥) كم أشارت دراسات أخرى إلى وجود تغير في الجينات التالية CARD11، TNFRSF13B، RAG2، NFKB2، LRBA، CBL لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن.^(٦)

١-٤ - الآلية المرضية

يحدث نقص الصفيحات المناعي الذاتي بسبب وجود أضداد ذاتية تتفاعل مع البروتينات السكرية الموجودة على سطح غشاء الصفيحات والنواءات. ينتج عن هذه الأضداد الموجودة على سطح الصفيحات تحطم سريع للصفيحات أو يؤدي إلى تعطل انتاجها، حيث وجد لدى أكثر من ثلث المرضى البالغين المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي إنتاج غير كافي من الصفيحات رغم زيادة عدد النواءات في نقي العظم.^(٧)

يعتبر معقد GPIIb/IIIa الأكثر مشاهدة في نقص الصفيحات المناعي الذاتي لدى الأطفال والبالغين بالإضافة للمعقدات GPIb/IX/V و GPIa/IIa.^(٧) تؤثر العديد من العوامل على حدوث نقص الصفيحات المناعي ومنها الفيروسات واللقاحات التي قد تحرض استجابة مناعية تؤثر على الصفيحات لكن دون وجود علاقة مثبتة لذلك.^(٧) أشارت بعض الدراسات إلى وجود دور للخلايا اللمفاوية التائية في حدوث نقص الصفيحات المناعي الذاتي حيث تملك الخلايا التائية السامة القدرة على تدمير الصفيحات.^(٧) اقترحت الدراسات وجود عوامل وراثية في حدوث نقص الصفيحات المناعي الذاتي لكن عجزت عن تحديد العلاقة مع النمط الجيني الخاص HLA.^(٧)

١-٥ - التظاهرات السريرية

يتظاهر نقص الصفيحات المناعي الذاتي الحاد بظهور مفاجئ للكدمات والنزوف لدى طفل بصحة جيدة بعد أسبوع من انتان تنفسي علوي سابق، تتظاهر النمشات والفرفريات لدى معظم الأطفال وقد يحدث

نزوف في الأغشية المخاطية لدى ٣٣٪ من الأطفال والبيئة الدموية و التغطوط المدمى لدى أقل من ١٠٪ من الأطفال.^(٧)

تصنف الجمعية الأمريكية لأمراض الدم نقص الصفيحات المناعي الذاتي بناءً على الأعراض والعلامات عوضاً عن تعداد الصفيحات كما يلي^(٨):

- لا أعراض نزفية.
- أعراض خفيفة كالكدمات والنمشات والرعاف الخفيف في بعض الأحيان.
- أعراض متوسطة كآفات مخاطية وجلدية أكثر شدة والرعاف أكثر إزعاجاً و غزارة الطمث.
- أعراض شديدة كنوب نزفية من غزارة الطمث والرعاف والتغطوط الزفتي مما يتطلب نقل الصفيحات أو الاستشفاء.

١-٦-١ مقارنة نقص الصفيحات المناعي الذاتي

١-٦-١-١ مقارنة نقص الصفيحات المناعي الذاتي الحاد

يجب أن يخضع الأطفال الذين لديهم تظاهرات سريرية موجهة لنقص الصفيحات المناعي الذاتي إلى التقييم المبدي الذي يركز على موجودات القصة المرضية والقصة العائلية والفحص السريري والموجودات المخبرية الموضحة في الجدول (١-١).

الجدول (١-١): التقييم المخبري المبدي للأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي.

التحليل المخبري	الموجودات المخبرية في نقص صفيحات المناعي الذاتي	الموجودات المخبرية الأخرى
الاستقصاءات الروتينية		
تعداد الدم الكامل	نقص الصفيحات المعزول لأقل من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر دون انخفاض في الخضاب أو تعداد الكريات البيضاء	وجود فقر الدم أو انخفاض في تعداد الكريات البيضاء يدعو إلى التفكير بالأسباب الأخرى لنقص الصفيحات عوضاً عن نقص صفيحات المناعي الذاتي.
تعداد الكريات البيضاء	طبيعي	الانخفاض الشديد في تعداد الكريات البيضاء أو التعداد المطلق للمعتدلات يشير إلى تثبط النقي مجهول السبب (فقر الدم اللامنع) أو المحرض بالانتانات الفيروسية أو الأدوية، ارتشاح النقي بالخبثات (ابيضاض الدم أو اللمفاوما) أو الأمراض الوراثية (الهستوسايتوز العائلي).
الكريات الحمراء	طبيعي	نقص الكريات الحمراء يشير إلى متلازمات تثبط النقي المكتسبة والوراثية.
لطاخة الدم المحيطي	- نقص الصفيحات المعزول مع حجم صفيحات طبيعي أو اختلاف في الحجم في بعض الأحيان. - عدم وجود علامات على الانحلال. - عدم وجود خلايا أرومية.	- تكدس الصفيحات المترافق مع عدم وجود أعراض سريرية يشير إلى خطأ في قراءة الجهاز لتعداد الصفيحات. - الصفيحات العرطلة أي زيادة كبيرة في حجم الصفيحات يشير إلى الأمراض المتعلقة بالجين MYH9

	- قد توجد خلايا لمفاوية تشبه الخلايا الأرومية في نقص الصفيحات المناعي الذاتي التالي للانتانات الفيروسية.	- نقص شديد في حجم الصفيحات يشير إلى متلازمة ويسكوت-الدريش. - الكريات الحمراء على شكل الخوذة تشير إلى الانحلال.
الاستقصاءات الإضافية		
الشبكيات	طبيعي	- ارتفاع الشبكيات يشير إلى الانحلال. - انخفاض الشبكيات يشير إلى متلازمات تثبط النقي.
الكومبس المباشر	سلبى	- الكومبس المباشر الإيجابي يشير إلى فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي.
الغلوبولينات المناعية	طبيعي	اضطرابها يشير إلى متلازمات نقص المناعة.

يجب أن يخضع الأطفال الذين لديهم أعراض جهازية وموجودات سريرية كضخامة العقد اللمفاوية والضخامة الطحالية والموجودات المخبرية كاضطراب في تعداد الدم الكامل واضطراب في موجودات لطاخة الدم المحيطي، إلى المزيد من الاستقصاءات لنفي الأسباب الأخرى لنقص الصفيحات.

١-٦-٢ - مقارنة نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن

يجب إجراء المزيد من الاستقصاءات لتحري أسباب نقص الصفيحات المستمر لأكثر من ٦ أشهر كتثبط النقي ونقص الصفيحات الوراثي كما يوضح الجدول (١-٢).

الجدول (١-٢): التشخيص التفريقي لأسباب نقص الصفيحات لدى الأطفال.

زيادة تحطم الصفيحات	
نقص الصفيحات المتواسط مناعياً	- نقص الصفيحات المناعي الذاتي. - نقص الصفيحات المحرض بالأدوية. - الأمراض المناعية الجهازية. - الذئبة الجهازية الحمامية. - متلازمة الارتشاح اللمفاوي المناعي الذاتي. - متلازمة أضداد الفوسفوليبيد. - متلازمة دي-جورج.
زيادة استهلاك الصفيحات	- أمراض الأوعية الدقيقة. - متلازمة انحلال الدم اليوريميائي الحاد. - فرغرية نقص الصفيحات الخثاري. - التخثر داخل الأوعية المنتشر. - الرضوض أو الجراحة. - Kasabach-Merritt (الورم الوعائي مع نقص الصفيحات
التحطم الميكانيكي للصفيحات	- المجازة القلبية الرئوية.
احتباس الصفيحات	- فرط الطحال. - النمط الثاني من فون ويلبراند.

نقص تصنع الصفيحات	
الانتانات	- ابشتاين بار . - الفيروس المضخم الخلوي . - بارفوفايروس . - جدري الماء . - ريكتسيا . - الانتانات الجرثومية .
نقص التغذية	- عوز فيتامين B12 . - عوز حمض الفوليك . - نقص الحديد .
تثبط النقي المكتسب	- فقر الدم اللامضغ . - عسر تصنع النقي . - الأدوية (الأدوية الكيماوية) - الإشعاع .
ارتشاح نقي العظم	- ابيضاض الدم . - الللمفوما . - النقائل الورمية . - الحبيبيوم الانتاني . - أدواء الخزن .
الأسباب الوراثية	- متلازمة ويسكوت الدريش . - فقر الدم فانكوني . - عسر النقرن الخلقي . - متلازمة شواشمان-دايموند . - غياب أرومات الصفيحات الخلقي . - متلازمة نقص الصفيحات مع غياب الكعبرة . - متلازمة غياب أرومات الصفيحات مع غياب الكعبرة والزند . - نقص الصفيحات العائلي مع الاستعداد للخباثات الدموية . - متلازمة برنارد-سوير . - الأمراض المتعلقة بـ MYH9 . - متلازمة باريس-تروسو . - نقص الصفيحات المرتبط بالجنس

لا يوجد بروتوكول عالمي موحد في مقارنة نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن حيث يختلف ذلك من مركز إلى آخر لكن أغلب الدراسات توجه إلى إجراء التحاليل التالية في حال استمرار نقص الصفيحات المناعي الذاتي لأكثر من ٦ إلى ١٢ شهر:

١. الاختبارات المصلية و PCR فيروس العوز المناعي البشري HIV والتهاب الكبد C والفيروس المضخم الخلوي والملتوية البوابية

٢. معايرة مستوى أضداد اللقاحات المعطاة في عمر الطفولة مع ضرورة تكرار إعطاء اللقاحات في حال انخفاض مستوى الأضداد وخاصة لدى الأطفال المصابين بالانتانات المتكررة والشك بوجود عوز مناعي.

٣. اختبارات الدرق TSH و FT4.

٤. الاختبارات المشخصة لأمراض المناعة الذاتية كأضداد الفوسفوليبيد و ANA.

٥. بزل نقي العظم مع أخذ خزعات من العظم وإرسال الدراسة الجينية في حال عدم وجود أي استجابة على تطبيق IVIG أو أي علاج آخر وذلك من أجل التأكد من سلامة النقي.

١-٧- التوصيات العامة لأهل الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن

يركز العلاج الداعم للأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن على التقليل من خطر حدوث النزف والتخفيف من القلق حول مخاطر النزف ويشمل ما يلي:

- الحد من النشاطات التي قد تترافق مع الإصابات كبعض أنواع الرياضة.
- تجنب الأدوية التي تؤثر على عمل الصفيحات كالبروفين وغيرها من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

- مراقبة النزف الطمئي لدى المراهقات مع إمكانية إعطاء العلاج الهرموني ومركبات الحديد.
- الانتباه من الرعاف والحساسية الأنفية الموسمية.

١-٨- المراقبة

تعتمد مراقبة الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن على شدة الأعراض السريرية ودرجة نقص الصفيحات والعلاج المستخدم ودرجة الاستجابة على العلاج، على سبيل المثال

- يحتاج الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن المستقرين وغير العرضيين وتطور لديهم نزف حديث واحتاجوا إلى العلاج إلى إعادة تعداد الدم الكامل أسبوعياً حتى تحسن الأعراض السريرية واستقرار تعداد الصفيحات.

- يحتاج الأطفال المستقرين وغير العرضيين والذين لديهم نقص معتدل في تعداد الصفيحات بين ٥٠ ألف إلى ١٠٠ ألف/ميكرو لتر إلى إعادة تعداد الدم الكامل مرة شهرياً لمدة ٤ أشهر.
- يجب أن يتابع الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن بمعايرة وظائف الغدة الدرقية والأضداد المصلية للقاحات الطفولة مرة سنوياً.

٩-١- العلاج

يعتمد قرار البدء بالعلاج الدوائي لنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن على العديد من العوامل منها استمرار الأعراض النزفية وخطر حدوث النزف خاصة عند ممارسة الرياضة وقلق الأهل وعدم القدرة على الالتزام بالخطة العلاجية، كما يجب أن يتابع الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن من قبل أخصائي في أمراض الدم لدى الأطفال.

١-٩-١- استطباب العلاج

- لا يحتاج الأطفال الذين لديهم تعداد الصفيحات بين ٥٠ ألف و ١٠٠ ألف/ميكرو لتر إلى العلاج إلا عند الحاجة للتدخل الجراحي.
- يحتاج بعض الأطفال غير العرضيين إلى العلاج المتقطع عند نقص الصفيحات الحاد السريري المحرض في أغلب الأحيان بالانتانات.
- يحتاج بعض الأطفال إلى العلاج المستمر أو المتقطع عند استمرار الأعراض النزفية.

١-٩-٢- علاج النزف الحاد أو خطر حدوث النزف

يُعالج النزف الحاد في سياق نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن كما في الهجمة الحادة لنقص الصفيحات المناعي الذاتي باستخدام IVIG و anti-D والستيروئيدات كما هو موضح في الجدول (٣-١).
الجدول (٣-١): الخط العلاجي الأول في النزف الحاد في سياق نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن.

العلاج	الجرعة	الاستجابة المبدئية	ذروة الاستجابة	معدل الاستجابة المبدئية	التأثيرات الجانبية	الاستجابة اللاحقة
الغلوبولينات المناعية الوريدية IVIG	النزف المهدد للحياة (١ غ/كغ/يوم) يوميًا لمدة ٣ أيام. النزف غير المهدد للحياة (٠.٨-١ غ/كغ) كجرعة وحيدة.	١-٣ أيام	٢-٧ أيام	أكثر من ٨٠٪	الصداع الذي قد يكون شديدًا في بعض الأحيان بالإضافة للغثيان والإقياء والتورفح الحروري والعرواءات والآلام الهيكلية ونقص المعتدلات العابر	ينخفض تعداد الصفيحات لدى ٣٣٪ من الأطفال بعد ٢ إلى ٦ أسابيع من العلاج
Anti-D	(٧٥ مكغ/كغ) كجرعة وحيدة.	١-٣ أيام	٣-٧ أيام	٧٠-٨٠٪	الصداع والغثيان والإقياء والتورفح الحروري وانهلال الدم الخفيف. يعتبر القصور الكلوي والانهلال الشديد والتخثر داخل الأوعية	ينخفض تعداد الصفيحات لدى ٣٣٪ من الأطفال بعد ٢ إلى ٦ أسابيع من العلاج

المنتشر من التأثيرات الجانبية الشديدة.						
متيل برينزولون	٣٠ ملغ/كغ/يوم لمدة ٣-٤ أيام الجرعة القصوى ١٠٠٠ ملغ/يوم	١٤-٢ يوم	٢٨-٧ يوم	٧٥-٨٠٪	اضطرابات في السلوك والنوم وارتفاع الضغط واضطراب تحمل السكر.	ينخفض تعداد الصفيحات لدى الأطفال بعد ٢ إلى ٦ أسابيع من العلاج
البرينيزولون	٤ ملغ/كغ/يوم لمدة ٧ أيام ثم التخفيض التدريجي الجرعة القصوى ٢٤٠ ملغ/يوم	١٤-٤ يوم	٢٨-٧ يوم	٧٥٪	اضطرابات في السلوك والنوم وارتفاع الضغط واضطراب تحمل السكر وزيادة الوزن وهشاشة العظام والساد وفشل النمو.	ينخفض تعداد الصفيحات لدى معظم الأطفال بعد التخفيض التدريجي.
الديكساميثازون	٢٤ ملغ/م ^٢ /يوم لمدة ٤ أيام الجرعة القصوى ٤٠ ملغ/يوم	١٤-٢ يوم	٢٨-٤ يوم	٧٥٪	اضطرابات في السلوك والنوم وارتفاع الضغط واضطراب تحمل السكر.	ينخفض تعداد الصفيحات لدى الأطفال بعد ٢ إلى ٦ أسابيع من العلاج

يمكن نقل الصفيحات أو مشاركة عدة أدوية في حال النزف المهدد للحياة أو الرضوض الشديدة. يمكن استخدام الستيروئيدات لمدة زمنية قصيرة أو على دفعات إذ يجب تجنب الاستخدام اليومي المطول من الستيروئيدات بسبب التأثيرات الجانبية العديدة على صحة ونمو الطفل. يمكن استخدام أي من أدوية الخط العلاجي الأول قبل العمل الجراحي أو ممارسة نشاطات تترافق مع خطورة عالية من النزف مع الأخذ بعين الاعتبار توقيت العمل الجراحي وتعداد الصفيحات المرغوب به واستجابة المريض للعلاجات السابقة. كما يمكن تطبيق العلاج بمضادات مستقبلات الثرمبوبويتين Thrombopoietin Receptor Agonist (TPO-RA) كبديل عن أدوية الخط العلاجي الأول في حال وجود وقت كافٍ لا يقل عن ٧ أيام قبل العمل الجراحي.

١-٩-٣ - علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن

يحتاج الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن غير المستجيب على أدوية الخط العلاجي الأول والمعتمد على الستيروئيدات، إلى تطبيق أدوية الخط العلاجي الثاني ومنها Rituximab و TPO-RA و Azathioprine و 6-Mercaptopurine (6-MP) و Mycophenolate و Cyclosporine و Sirolimus و Mofetil (MMF).

يعتمد الاختيار الدوائي على كل من^(٩):

- **عمر الطفل** حيث نادرًا ما يجري استئصال الطحال لدى الأطفال الأصغر من ٥ سنوات والأطفال المصابين بأمراض نقص المناعة أو الأطفال الذين لديهم استعداد للخثار الوريدي.
 - **أمراض المناعة الذاتية المرافقة** حيث يُفضل تطبيق Rituximab مقارنة مع TPO-RA لدى الأطفال المصابين بأمراض المناعة الذاتية كالذئبة الحمامية الجهازية والارتشاح اللمفاوي المناعي الذاتي.
 - **طريقة الإعطاء** حيث يُعطى Eltrombopag عن طريق الفم ويُفضل من قبل المرضى الذين لا يرغبون في العلاج الوريدي. كما يمكن إعطاء Azathioprine و 6-MP و MMF عن طريق الفم لكن يبقى تأثير هذه الأدوية القموية قيد الدراسة.
 - **القدرة على الالتزام بالخطة العلاجية** حيث يمكن تطبيق Rituximab أو Romiplostim للأطفال غير القادرين على الالتزام الجيد بتطبيق العلاج، كما يعتبر استئصال الطحال خيارًا آخر مع الأخذ بعين الاعتبار فوائد ومضار استئصال الطحال.
 - **القدرة على تحقيق الهجوع لفترات طويلة** حيث أن معظم أدوية الخط الثاني غير قادرة على تحقيق الهجوع لفترات طويلة. يملك الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن نسبة عالية للهجوع العفوي مقارنة مع البالغين مما يدعو إلى الاستمرار على العلاج الدوائي حتى تحقق الهجوع العفوي. لذلك يقتصر استئصال الطحال على الأطفال الذين لديهم نقص شديد ومستمر في الصفيحات وبترافق مع أعراض نزفية ويحتاج إلى تكرار العلاج الدوائي.
- أشارت دراسة ضمت ١٢٠ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن أو المستمر، أن أشيع أدوية الخط الثاني المطبقة TPO-RA بنسبة ١٧٪ ثم Rituximab بنسبة ١٤٪ ثم 6-MP بنسبة ٨٪ ثم استئصال الطحال بنسبة ٥٪ ثم Dapson بنسبة ٤٪ ثم MMF بنسبة ٣٪. كما أشارت الدراسة إلى أن قرار العلاج الدوائي اعتمد على رغبة الطفل والأهل والتأثيرات الجانبية ونسبة الهجوع وسهولة التطبيق.^(٩)

Rituximab - ١-٣-٩-١

يعتبر Rituximab مضاد وحيد النسيلة لـ anti CD20 الذي يستهدف اللمفاويات البائية المنتجة للأضداد وسيأتي ذكره في التفصيل في الفصل اللاحق.

TPO-RA - ٢-٣-٩-١

يعتبر Eltrombopag و Romiplostim أدوية فعالة في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن. تعمل هذه الأدوية على زيادة تعداد الصفيحات من خلال التأثير على مستقبلات

الثرمبوبويتين. يستمر تأثير TPO-RA في زيادة عدد الصفائح خلال فترة تطبيق الدواء حيث يمكن الاستمرار على العلاج حتى تحقق الهجوع العفوي.

يعتبر Romiplostim و Eltrombopag أدوية آمنة عند الاستخدام لفترة زمنية طويلة قد تصل إلى سنوات مع تحمل دوائي جيد ودون وجود علامات للسمية الدوائية.^(١٠)

تشمل التأثيرات الجانبية كل من الصداع والأعراض الهضمية بالإضافة للارتفاع الشديد في الصفائح وتليف النقي وزيادة خطر حدوث عسر تصنع النقي قد يحدث ارتفاع عابر في خمائر الكبد بالإضافة للساد العيني عند تطبيق Eltrombopag.^(١١)

تزيد مركبات TPO-RA من خطر حدوث الخثار لدى الأطفال الذين لديهم استعداد عائلي للخثار لكن بنسبة أقل لدى الأطفال مقارنة مع البالغين، حيث أشارت دراسة حشدية متعددة المراكز ضمت ٧٩ طفلاً معالجا بمركبات TPO-RA إلى حدوث الصمة الرئوية لدى ٢.٥٪ من الأطفال ممن لديهم استعداد لحدوث الخثار.^(١١)

على الرغم من النتائج الإيجابية لتطبيق Romiplostim و Eltrombopag في الدراسات إلا أن معظم الأطفال لم يحققوا استجابة طويلة الأمد. أشارت دراسة حشدية متعددة المراكز ضمت ٧٩ طفلاً معالجا بمركبات TPO-RA منهم ٤٣ طفلاً معالجا بـ Romiplostim و ٢٨ طفلاً معالجا بـ Eltrombopag و ٨ طفلاً معالجا بالمركبين معاً. حقق ٤٠٪ من الأطفال استجابة جيدة طويلة الأمد واحتاج ١٥٪ من الأطفال إلى تعديل الجرعة بشكل متكرر بينما لم تحدث الاستجابة لدى ١٣٪ من الأطفال.^(١١)

• Eltrombopag

تمت الموافقة على استخدام Eltrombopag من قبل FDA و EMA لدى الأطفال المصابين بنقص الصفائح المناعي الذاتي المزمن والذين أعمارهم أكبر من السنة.^(١٢)

يُعطى Eltrombopag عن طريق الفم مرة يوميًا مع الأخذ بعين الاعتبار عدم إعطاء الطفل أي طعام يحتوي على مشتقات الحليب أو الكلس أو الحديد قبل وبعد إعطاء الدواء بساعتين. تختلف جرعة Eltrombopag وفقًا لعمر الطفل حيث يُعطى للأطفال بين عمر سنة و ٥ سنوات بجرعة ٢٥ ملغ عن طريق الفم مرة يوميًا (يعادل تقريباً ١ ملغ/كغ)، بينما يُعطى للأطفال الأكبر من ٦ سنوات بجرعة ٥٠ ملغ عن طريق الفم مرة يوميًا.

تُعدل جرعة Eltrombopag في حال وجود اضطراب في وظائف الكبد أو وجود ساد إذ يحتاج بعض الأطفال إلى تطبيق جرعات عالية من الدواء، حيث أشارت إحدى الدراسات إلى إمكانية رفع الجرعة لأكثر من ٢ إلى ٣ ملغ/كغ (٧٥ ملغ) كجرعة قصوى لدى بعض الأطفال وهي أعلى من جرعة البالغين.

فسرت الدراسات ذلك بتسارع الاستقلاب الدوائي وحساسية أقل لنقي العظم على Eltrombopag لدى الأطفال مقارنة مع البالغين.^(١٣)

درُست فعالية وأمان Eltrombopag لدى الأطفال من خلال كل من الدراسة التجريبية المعشاة PETIT^(١٣) و PETIT2^(١٤). ضمت دراسة PETIT2 ٩٢ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن حيث عُرِفَت الاستجابة الجيدة على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٥٠ ألف/ميكرو لتر لمدة ٦ إلى ٨ أسابيع بعد تطبيق العلاج. حدثت الاستجابة الجيدة لدى ٤٠٪ من الأطفال مقارنة مع الدواء الغفل ٣٪. بلغ تعداد الصفيحات قيمة أعلى من ٥٠ ألف/ميكرو لتر لدى ٨١٪ من الأطفال خلال ٢٤ أسبوع من العلاج بـ Eltrombopag.^(١٤)

• Romiplostim

تمت الموافقة على استخدام Romiplostim من قبل FDA و EMA لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والذين أعمارهم أكبر من السنة.^(١٥) يُعطى Romiplostim بجرعة ١ ميكروغرام/كغ تحت الجلد مرة أسبوعياً مع إمكانية زيادة الجرعة بمعدل ١ ميكروغرام/كغ أسبوعياً حتى الحصول على الاستجابة الجيدة مع الأخذ بعين الاعتبار الجرعة القصوى التي تبلغ ١٠ ميكروغرام/كغ/الأسبوع.

درُست فعالية وأمان Romiplostim لدى الأطفال من خلال الدراسات العشوائية متعددة المراكز التي ضمت ٦٢ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن. عُرِفَت الاستجابة الجيدة على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٥٠ ألف/ميكرو لتر لمدة ٦ إلى ٨ أسابيع بعد تطبيق العلاج. حدثت الاستجابة الجيدة لدى ٥٢٪ من الأطفال مقارنة مع الدواء الغفل ١٠٪ كما انخفض معدل النزف والحاجة لاستخدام الأدوية الأخرى.^(١٦)

١-٩-٣-٣- استئصال الطحال

نادراً ما يُجرى استئصال الطحال لعلاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن في الوقت الحالي وذلك بعد البدء باستخدام أدوية الخط العلاجي الثاني. يعتبر استئصال الطحال الخيار العلاجي لنسبة قليلة من الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والذين لديهم أعراض نزفية مستمرة ونقص شديد في تعداد الصفيحات يتطلب العديد من التداخلات الدوائية.^(١٧)

يعتبر استئصال الطحال فعال لدى ٦٠ إلى ٨٠٪ من الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن.^(١٨)

لكن على الرغم من أن استئصال الطحال فعال لدى معظم المرضى إلا أنه يحمل العديد من المخاطر منها الانتانات خاصة الجراثيم المحفوظة كالرئويات والمستدميات النزفية والنيسريا السحائية حيث

يرتفع معدل الإصابة لدى الأطفال الأصغر من ٥ سنوات والذين لديهم أمراض المناعة الذاتية، بالإضافة لارتفاع معدل خطر حدوث الخثار والتوتر الرئوي.^(١٩)

يجب نفي جميع أسباب نقص الصفيحات قبل أن يخضع الأطفال لاستئصال الطحال وخاصة أمراض المناعة الذاتية كالذئبة الحمامية الجهازية والانتانات الفيروسية وتنشط النقي ونقص الصفيحات الوراثي.

١-٩-٣-٤ - المركبات الدوائية الأخرى

تتضمن مثبطات المناعة التي يمكن استخدامها في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن

كل من:

- Azathioprine
- Cyclophosphamide
- Cyclosporine
- Danazol
- Dapsone
- Hydroxychloroquine
- MP-٦
- MMF
- Sirolimus

تعتبر MMF و MP-٦ و Cyclosporine و Dapsone أكثر الأدوية استخدامًا، بينما يستخدم Sirolimus و Hydroxychloroquine في متلازمة الارتشاح للمفاوي المناعي الذاتي ومتلازمة Evans وإيجابية ANA.

تستخدم هذه الأدوية لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن اعتمادًا على الخبرة السريرية وبعض الدراسات التجريبية لدى البالغين، لكن لم يتم إثبات حدوث الهجوع التام بالإضافة للسمية الدوائية العالية كالسمية الكبدية وزيادة خطر حدوث الانتانات.^(٢٠)

١-٩-٣-٥ - المركبات الدوائية الأخرى

يساعد العلاج الهرموني في تقليل كمية النزف الطمئي لدى النساء والمراهقات المصابات بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن، حيث تستخدم الأدوية التي تحتوي على البروجسترون بجرعة ٥ إلى ١٠ ملغ يوميًا من medroxyprogesterone acetate أو medroxyprogesterone acetate أو الجرعات المخفضة من الأستروجين، إذ تشير الدراسات إلى النتائج الإيجابية للعلاج بالبروجسترون لدى

مريضات نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن بينما يحرض الأستروجين على زيادة الاستجابة المناعية.⁽²¹⁾

تستخدم الأدوية المضادة لانهلال الفبرين مثل epsilon-aminocaproic acid أو tranexamic acid لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والذين لديهم نزف فعال من مخاطية الفم والأنف كما يمكن استخدامها قبل التداخلات السنية. يمكن استخدام desmopressin داخل الأنف لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والذين لديهم نزف فعال من الأنف.

١-١٠- الإنذار

يحدث الهجوع العفوي لدى ٥٠٪ من الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي بعد عدة شهور وحتى سنوات من الإصابة حيث يعتبر الهجوع العفوي شائعاً لدى الأطفال الذين لديهم نقص تعداد صفيحات معتدل. أشارت إحدى الدراسات إلى حدوث الهجوع لدى ٢٥٪ من الأطفال بعد ٢٤ شهر من العلاج.^(٣) كما أشارت دراسة أخرى إلى أن الهجوع حدث لدى ٣٥٪ من الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي بعد ٢ سنة من الإصابة و ٥٢٪ بعد ٥ سنوات من الإصابة.^(٢٢) يحدث الهجوع العفوي بمعدل أعلى لدى الأطفال الأصغر من ١٠ سنوات.^(٢٣)

الريتوكسيماب

Rituximab

٢-١ - تمهيد

أدى تطبيق Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن إلى نتائج جيدة حيث وصل معدل الاستجابة إلى أكثر من ٦٠٪ مما جعل Rituximab خيار علاجي آمن وفعال عوضًا عن استئصال الطحال.^(٢٤)

سوف يتم استخدام العديد من المصطلحات والاختصارات في الفقرات اللاحقة وهي:

- **معدل الاستجابة الشامل (Overall Response Rate (ORR)** ويُقصد به معدل المرضى الذين لديهم استجابة جزئية أو كاملة على العلاج.
- **معدل الاستجابة الكامل (Complete Rate (CR)** ويُقصد به معدل المرضى الذين لديهم استجابة كاملة على العلاج .

٢-٢ - الملحة التاريخية

تتوضع CD20 على سطح الكريات اللمفاوية البائية السليمة والخبيثة بدءًا من الخلايا البائية غير الناضجة Pre-B إلى الخلايا البائية الناضجة دون أن تتوضع على سطح الخلايا الجذعية المنتجة للدم أو الخلايا البلازمية أو أي خلية أخرى في الجسم مما يجعلها هدفًا مثاليًا للعلاجات الموجهة ضدها.

يعتبر Rituximab مضاد وحيد النسيلة من النمط IgG₁-K موجه ضد CD20 الموجود على سطح

الخلايا اللمفاوية البائية من خلال ثلاث آليات:

٤. السمية الخلوية المرتبطة بالمتممة.
٥. السمية الخلوية المرتبطة بالأضداد.
٦. التأثير المباشر على الموت الخلوي المبرمج للخلايا اللمفاوية البائية.^(٢٥)

نُشرت أولى الدراسات عن استخدام Rituximab في علاج أمراض المناعة الذاتية في عام ١٩٨٨م

لمريض مصاب بداء الرصاصات الباردة المترافق مع صغر حجم IgM حيث نتج عن تطبيق Rituximab استجابة جيدة خلال ٤ أسابيع من بدء التطبيق.^(٢٦)

نُشرت أولى الدراسات عن استخدام Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي في

عام ٢٠٠١م لمريض مصاب بنقص الصفيحات المناعي الذاتي في سياق لمفوما لاهودجكن.^(٢٧)

منذ ذلك الحين زاد استخدام Rituximab في علاج التظاهرات المناعية للأمراض الخبيثة واعتمدت

جرعة ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع في علاج أمراض المناعة الذاتية اعتمادًا على الخطة العلاجية المتبعة في علاج الخباثات الدموية.

نُشرت أولى الدراسات عن استخدام Rituximab في علاج أمراض المناعة الذاتية في عام ٢٠٠٠م لمريض مصاب بالوهن العضلي الوخيم حيث تحققت لديه استجابة جيدة وذلك بعدم حدوث النكس وغياب أضرار مستقبلات الأستيل كولين بعد ٤ جرعات من Rituximab. كما أثبتت هذه الدراسة أن التنشيط العابر للخلايا للمفاوية البائية التالي لاستخدام Rituximab يؤثر إيجاباً على تعديل الاستجابة المناعية وبترافق مع تحسن سريري طويل الأمد.^(٢٨)

٢-٣- Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي

أشارت دراسة Stasi et al. في عام ٢٠٠١م والتي ضمت ٢٥ مريضاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والذين خضعوا للعلاج بـRituximab بجرعة ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع، أن معدل ORR ٥٢٪ وبلغ ومعدل الاستجابة طويلة الأمد ٢٨٪. وجدت الدراسة ارتفاع معدل الاستجابة الجيدة لدى النساء والمرضى الأصغر عمراً لكن لم تجد علاقة إحصائية بين الموجودات السريرية والمخبرية مع القدرة على التنبؤ بالاستجابة على العلاج.^(٢٩)

وجدت الدراسات اللاحقة أن ترواح معدل الاستجابة البدئي لاستخدام Rituximab كخط علاجي ثاني لنقص الصفيحات المناعي الذاتي من ٥٢٪ إلى ٧٣٪ بينما ترواح معدل CR من ٢٠٪ إلى ٥٤٪، كما يوضح الجدول (٣-١).^(٣٠)

الرقم المعتمد لنقص الصفيحات عند تطبيق الريفوكسيماب في نقص الصفيحات المناعي المزمن و المستمر هو (٣٠ ألف)

تحدث الاستجابة على Rituximab بإحدى الأنماط التالية:

١. الاستجابة السريعة خلال الأشهر الأولى من العلاج.
٢. ارتفاع أرقام الصفيحات بعد ٣ إلى ٤ أسابيع.
٣. تتحقق الاستجابة الكاملة بعد ١٨ أسبوع من العلاج.^(٣١)

الجدول (١-٢): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بجرعة ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع في علاج

نقص الصفيحات المناعي الذاتي.

الدراسة	عدد المرضى	متوسط العمر	الإنثاء: الذكور	مرحلة ITP	ORR	٦ أشهر	١٢ شهر	٢٤ شهر	٣٦ شهر	المتابعة الأخيرة
Stasi 2001 ^(٢٩)	٢٥	٤٦	٦٤:٣٦	مزمن	٥٢٪	-	-	-	-	-
Cooper 2004 ^(٣٢)	٥٧	٤٦	٦٨:٣٢	مزمن	٥٤٪	-	-	-	-	٣٢٪ بعد ١٨ شهر
Zaja 2006 ^(٣٣)	٣٧	-	-	متوسط المدة ٣٤.٥ شهر	٧٣٪	-	-	-	-	٤٠.٥٪ بعد ٢٥ شهر

Medeot (2008) ^(٣٤)	٢٦	٥٥	٨١:١٩	متوسط المدة ٣٤.٥ شهر	٦٩٪	-	٥٥٪	٤٥٪	٤١٪	٣٥٪ بعد ٥٧ شهر
Godeau (2008) ^(٣٥)	٦٠	٤٨	٦٧:٣٣	مزمّن	-	-	٤٠٪	٣٣٪	-	-
Cervinek (2012) ^(٣٦)	١١٤	٥٥	٥٣:٤٧	١٦٪ حاد ٨٤٪ مزمّن	-	٧٢٪	٦٩٪	-	-	-
Patel (2012) ^(٣٧)	٧٢	٣٩	٦٥:٣٥	مزمّن	٥٧٪	-	٣٨٪	٣١٪	-	٢١٪ بعد ٥ سنوات
Arnold (2012) ^(٣٨)	٣٣	٤٠	58:42	٥٠٪ حاد ٥٠٪ مزمّن	-	٦٢٪	-	-	-	-
Mahevas (2013) ^(٣٩)	٦١	٥٢	٦٤:٣٦	١٨٪ حاد ٢٦٪ مستمر ٥٦٪ مزمّن	٥٤٪	-	٣٦٪	-	٣١٪	-
Khellaf (2014) ^(٤٠)	١٧٣	٥١	٦٤:٣٦	٥٦٪ مزمّن	٦٢٪	٨٠٪	٦٢٪	٥٠٪	٣٨٪	-
Ghanima (2015) ^(٤١)	٥٥	٤٦	٧٣:٢٧	٣٣٪ حاد ٢٤٪ مستمر ٤٤٪ مزمّن	٧٣٪	٦٠٪	٤٥٪	-	-	٢٤٪ بعد ٧٨ أسبوع
Marangon (2017) ^(٤٢)	١٠٣	٤٦	٥٩:٤١	متوسط المدة ٢٠ شهر	٥٥٪	-	-	٤٢٪	٤٠٪	٢١٪ بعد ٩٦ شهر

أجريت فقط دراستان تجريبتان قارنتا بين العلاج الغفل و Rituximab كخط علاجي ثاني لنقص الصفيحات المناعي الذاتي. وجدت الدراسة التجريبية الأولى عدم وجود اختلاف في معدل الفشل على العلاج الذي بلغ ٦٥.٦٪ على العلاج بـ Rituximab و ٨٠.٨٪ على العلاج بالدواء الغفل بينما بلغ معدل ORR ٦٢.٥٪ على العلاج بـ Rituximab و ٧٣.١٪ على العلاج بالدواء الغفل لمدة ٦ أشهر.^(٣٨)

وجدت الدراسة التجريبية الثانية عدم وجود اختلاف في معدل الفشل على العلاج بـ Rituximab و ٥٨٪ والدواء الغفل ٦٩٪ بينما بلغ معدل ORR ٨١٪ على العلاج بـ Rituximab و ٧٣٪ على العلاج بالدواء الغفل.^(٤١)

٢-٤ - جرعة Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي

يؤدي تطبيق Rituximab بالجرعة المعيارية أي ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع إلى تثبيط إنتاج الخلايا اللمفاوية البائية الخبيثة والسليمة.

يعتبر عدد الخلايا اللمفاوية البائية لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي أقل مقارنة مع مرضى اللفوما مما يطرح التساؤل حول إمكانية تطبيق Rituximab بجرعات أقل أو بتواتر مختلف لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي.

تشمل إيجابيات خفض جرعة Rituximab كل من:

- تجنب التأثيرات الجانبية غير المرغوب بها.
- عدم الحاجة لتطبيق الستيروئيدات.
- خفض التكلفة المادية.

قومت دراسة Zaja et al. تأثير الجرعات المخفضة من Rituximab لتصل إلى ١٠٠ ملغ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع على ٤٨ مريضاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي. بلغ معدل ORR البدئي ٦٠.٥٪ ومعدل CR البدئي ٣٩.٥٪ ومعدل عدم حدوث النكس خلال ١٢ شهر ٦١٪ ومعدل عدم حدوث النكس خلال ٢٤ شهر ٤٥٪ وذلك بقيمة أقل بقليل من المرضى الذين تلقوا Rituximab بجرعته النظامية. يمكن تفسير ذلك بتنشيط الخلايا اللمفاوية البائية في الدم المحيطي لا يعكس بالضرورة تنشيط الخلايا اللمفاوية في باقي أعضاء الجسم لذلك تعتبر جرعة ١٠٠ ملغ غير كافية.^(٤٣)

أشارت دراسة بريطانية قارنت بين ١١٣ مريضاً خضع للعلاج بالجرعة المعيارية بـRituximab مع ١٦٩ مريضاً خضع للعلاج بالجرعة المخفضة من Rituximab، إلى عدم وجود اختلاف احصائي بين المجموعتين فيما يتعلق بمعدل ORR بعد شهرين (٥٦٪ الجرعة المخفضة و ٥٩٪ الجرعة المعيارية) ومعدل ORR بعد ٦ أشهر (٦٢٪ الجرعة المخفضة و ٦٤٪ الجرعة المعيارية) والمدة الزمنية للوصول إلى أعلى تعداد صفيحات (٧٧ يوم الجرعة المخفضة و ٧٤ يوم الجرعة المعيارية) والمدة الزمنية لتلقي العلاج التالي (٤.٦ شهر الجرعة المخفضة و ٤.٣ شهر نظامي) بالإضافة لمدة الاستجابة.^(٤٤)

قومت بعض الدراسات إعطاء جرعة ثابتة من Rituximab ١٠٠٠ ملغ في الأيام ١ و ١٥ وهي الجرعة المطبقة في علاج التهاب المفاصل الرثياني.

أشارت دراسة Khellaf et al. التي قارنت بين الجرعة المعيارية وجرعة التهاب المفاصل الرثياني من Rituximab إلى عدم وجود اختلاف في معدل ORR البدئي وطويل الأمد بين نمطي العلاج.^(٤٥)

بينما وجدت دراسة Tran et al. أن تطبيق ١٠٠٠ ملغ من Rituximab لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي أدى إلى معدل ORR ٤٤٪ بعد ٨ أسابيع من العلاج.^(٤٥)

الجدول (٢-٢): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بجرعات مختلفة لعلاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي.

الدراسة	جرعة Rituximab	عدد المرضى	الإنثاء: الذكور	مرحلة ITP	الاستجابة البدئية	٦ أشهر	١٢ شهر	٢٤ شهر	٣٦ شهر	المتابعة الأخيرة
Mahevas 2013 ^(٣٩)	٣٧٥ ملغ/م أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع	٦١	٦٤:٣٦	١٨٪ حاد ٢٦٪ مستمر	٥٤٪	-	٣٦٪	-	-	٣١٪ بعد ٣٦ شهر

						٥٦% مزمن				
١٠٠٠ ملغ في الأيام ١ و ١٥	٤٦	٦٧:٣٣	١٧% حاد ٢٦% مستمر ٥٧% مزمن	٥٤%	-	٥٠%	-	-	٤٨% بعد ٢٠.٥ شهر	
٣٧٥ ملغ/م/٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	١٧٣	٦٤:٣٦	٥٦% مزمن	٦٢%	٨٠%	٦٢%	٥٠%	٣٨%	-	Khellaf 2014 (٤٠)
١٠٠٠ ملغ في الأيام ١ و ١٥	٧٢	٦٥:٣٥	٦٦% مزمن	٦١%	٩٠%	٧٠%	٤٣%	-	-	
١٠٠٠ ملغ في الأيام ١ و ١٥	١٠٨	٥٧:٤٣	متوسط المدة ٢٤.٨ شهر	٤٣.٥%	-	٢٩%	-	-	-	Tran 2014 (٤٦)
١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٤٨	٦٢:٣٨	متوسط المدة ١٦ شهر	٦٠.٥%	-	٦١%	٤٥%	٤٠%	-	
١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٢٥	-	متوسط المدة ٢٤ شهر	٥٢%	-	٣٢%	٢٨%	٢٣%	٢٣% بعد ٤٨ شهر	Zaja 2012 (٤٧)
٣٧٥ ملغ/م/٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٣٢	-	متوسط المدة ٣١ شهر	٦٦%	-	٥٠%	٤٥%	٤٠%	٣٥% بعد ٤٨ شهر	
١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	١٦٩	٥٧:٤٣	متوسط المدة ١٢.٩ شهر	-	٦١%	٦٠%	٥٣%	٥٠%	-	Gracie 2018 (٤٤)
٣٧٥ ملغ/م/٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	١١٣	٤٢:٥٨	متوسط المدة ١٢ شهر	-	٦٤%	٦٠%	٥١%	٤٠%	-	

٢-٥ - العوامل البدئية المنبئة بالاستجابة للعلاج بـ Rituximab

دُرست العديد من العوامل على مدى أعوام بهدف التوصل إلى معرفة مسبقة حول الاستجابة على العلاج. ربطت العديد من الدراسات بين العمر والجنس مع الاستجابة على العلاج حيث أشارت دراسة Bussel et al. أن النساء بعمر الإنجاب والمصابات بنقص الصفيحات المناعي الذاتي لمدة أقل من ٢٤ شهر لديهن استجابة جيدة على العلاج بـ Rituximab مما أغنى عن استئصال الطحال.^(٤٨)

أشارت دراسة أخرى إلى أن الإناث في أعمار المراهقة والمصابات بنقص الصفيحات المناعي الذاتي لأقل من ١٢ شهر تحققت لديهن استجابة لمدة زمنية طويلة.^(٤٩) كما أشارت دراسة أخرى أن النساء

الأصغر من ٤٠ سنة لديهم معدل ORR ٧٣٪ ومعدل CR ٤٧٪ بعد ٧٢ شهر من العلاج.^(٤٢) بينما لم تجد دراسات أخرى وجود علاقة للجنس والعمر مع الاستجابة على العلاج.^(٥٠)

٢-٦- التأثير طويل الأمد للعلاج بـ Rituximab لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي

يعتبر معدل الاستجابة طويل الأمد الأكبر من ٢٠٪ إلى ٣٠٪ مرغوبًا في العديد من المراكز لذلك توجهت الدراسات والأبحاث إلى التوصل لخطة علاجية تحافظ على معدل استجابة طويلة الأمد. أشارت إحدى الدراسات إلى أن معدل ORR طويل الأمد بعد ٣ إلى ٥ سنوات من العلاج بـ Rituximab ٢٨٪ لدى البالغين و ٢٦٪ لدى الأطفال.^(٣٧)

٢-٧- النتائج المتوقعة للعلاج بـ Rituximab لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي

على الرغم من عدم وجود دراسات تجريبية معشاة حول الوقت المناسب للبدء بتطبيق Rituximab، حيث قارنت دراستان بين تطبيق الجرعة المعيارية من Rituximab بالمشاركة مع الديسكاميتازون بجرعة ٤٠ ملغ/يوم لمدة ٤ أيام مع تطبيق الديسكاميتازون وحده كخط علاج أول في علاج مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي.^(٥١)

٢-٨- المشاركة الدوائية من أجل تحقيق استجابة طويلة الأمد للعلاج بـ Rituximab

نظرًا لتأثير Rituximab الحصري على الخلايا المفاوية البائية تعتبر المشاركة الدوائية مع أدوية أخرى مرغوبة في بعض الحالات.

- أشارت إحدى الدراسات التي ضمت ٦٧ مريض منهم ٤١ مريض بالغ و ٢٦ طفل مصاب بنقص الصفيحات المناعي الذاتي والذين تلقوا العلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab بالمشاركة مع الديكساميثازون بجرعة ٢٨ ملغ/م^٢ على شكل ٣ حلقات من أربعة أيام بفواصل أسبوعين بين الحلقات. نتج عن هذه المشاركة معدل ORR بدئي ٧٥٪ ومعدل ORR طويل الأمد ٥٠٪ بعد ٥ سنوات من العلاج.^(٤٨) أشارت دراسة أخرى ضمت ٢٠ مريضًا مصابًا بنقص الصفيحات المناعي الذاتي والذين تلقوا العلاج بالجرعات العالية من الديكساميثازون بالمشاركة مع الجرعة المخفضة من Rituximab و Cyclosporine لمدة شهر، إلى أن معدل ORR ٦٠٪ بعد ٦ أشهر من العلاج ومعدل الاستجابة الخالي من الاختلاطات ٩٢٪ بعد ١٢ شهر و ٧٦٪ بعد ٢٤ شهر.^(٥٢)

- شاركت دراسة صينية بين الجرعة المخفضة من Rituximab و TPO-RA لدى ١٤ مريض مصاب بنقص الصفيحات المناعي الذاتي الناكس حيث وجدت أن معدل ORR ٩٣٪.^(٥٣) بينما أشارت دراسة صينية أخرى اعتمدت المشاركة بين الجرعة المخفضة من Rituximab و TPO-RA لدى المرضى المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي الناكس حيث نتج عن المشاركة الدوائية نقص في الفترة الزمنية لحدوث الاستجابة كما بلغ معدل ORR طويل الأمد ٧٩.٢٪.^(٥٤)

- شاركت دراسة Gomez-Almaguer et al. بين الجرعة المخفضة من Rituximab وEltrombopag مع الديكسون لدى ١٣ مريض مشخص حديثاً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي حيث نتج عن المشاركة الدوائية معدل ORR ١٠٠٪ ومعدل CR ٩٢٪ وعدم حدوث الاختلاطات ٨٠٪ بعد ١٢ شهر من العلاج.^(٥٥)

الجدول (٢-٣): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بالمشاركة مع الديكساميثازون في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي.

الدراسة	الخطة العلاجية	عدد المرضى	متوسط العمر	الإنثاء الذكور	مرحلة ITP	الاستجابة البدئية	٦ أشهر	١٢ شهر	٢٤ شهر	٣٦ شهر	المتابعة الأخيرة
Zaja 2010 ^(٥٦)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع + ديكساميثازون ٤٠ ملغ/يوم لمدة ٤ أيام حلقة واحدة	٤٩	٤٩	٥٥:٤٥	حاد	٣٧٪	٦٣٪	٥٠٪	٤٧٪	٤٣٪	٤٣٪ بعد ٣٠ شهر
Gud ٢٠١٣ ^(٥٦)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع + ديكساميثازون ٤٠ ملغ/يوم لمدة ٤ أيام ٦ حلقات	٦٢	٥١	٥٨:٤٢	حاد	-	٥٧٪	٥٣٪	-	-	-
Bussel ٢٠١٤ ^(٤٨)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع + ديكساميثازون ٢٨ ملغ/يوم لمدة ٤ أيام ٣ حلقات	٤١	٣٦	٥٣:٤٦	متوسط المدة ١٦ شهر	٨٨٪	٨٢٪	٦٥٪	٥٨٪	٥٠٪	٤٧٪ بعد ٦٤ شهر
Chapin 2016 ^(٤٩)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع + ديكساميثازون ٢٨ ملغ/يوم لمدة ٤ أيام ٣ حلقات	٤٩	٣٧	٥٥:٤٥	متوسط المدة ١٦ شهر	-	-	-	-	-	٣٣.٣٪ بعد ٧٢ شهر

الجدول (٢-٤): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab بالمشاركة مع أدوية أخرى في علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي.

الدراسة	الخطة العلاجية	عدد المرضى	متوسط العمر	الإناث الذكور	مرحلة ITP	الاستجابة البدئية	٦ أشهر	١٢ شهر	٢٤ شهر
Zhou 2015 ^(٥٤)	Rituximab ١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع + TPO ٣٠٠ مكغ/كغ/يوم لمدة ١٤ يوم	٧٧	٤٢	٦٥:٣٥	متوسط المدة ١٢.٥ شهر	%٩٣	%٦٧	%٢٥	-
	Rituximab ١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٣٨	٤٢.٥	٦٦:٣٤	متوسط المدة ١١ شهر	%٩٣	%٥٥	%١٨	-
Choi 2015 ^(٥٢)	Rituximab ١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع + ديكساميثازون ٤٠ ملغ في الأيام ١ و ٤ Cyclosporine + ٢.٥ إلى ٣ ملغ/كغ/يوم في الأيام ١ و ٢٨	٢٠	-	٥٥:٤٥	%٣٥ حاد %٦٥ مزمن	-	%٦٠	%٩٢	%٧٦
Li 2015 ^(٥٣)	Rituximab ١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع + TPO ٣٠٠ مكغ/كغ/يوم لمدة ١٤ يوم	١٤	٥٢	٩٣:٧	-	%٩٣	%٧١	-	-
Gomez ٢٠١٧ ^(٥٥)	Eltrombopag ٥٠ ملغ/يوم في الأيام ١ و ٢٨ + ديكساميثازون ٤٠ ملغ في الأيام ١ و ٤ + Rituximab ١٠٠ ملغ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	١٣	٤٠	٦٢:٣٨	حاد	%١٠٠	-	%٨٠	%٧٠

٢-٩- فعالية إعادة العلاج بـ Rituximab

توجد أدلة قليلة حول نتائج إعادة العلاج بـ Rituximab، حيث أشارت دراسة Hasan et al. إلى نتائج إعادة العلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي إذ استجاب ٨٠٪ من المرضى لإعادة العلاج بـ Rituximab.^(٥٧)

قوّمت دراسة Rai et al. تأثير إعطاء جرعات صيانة Rituximab كجرعة وحيدة ٣٧٥ ملغ/م^٢ كل ٤ أشهر لمدة ٢ سنة على ١٧ مريضاً مصاباً بتثبط مكونات الدم المناعي الذاتي من بينهم ١١ مريضاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي والذين حققوا استجابة سابقة على العلاج بـ Rituximab. بلغ معدل CR ٨٨٪ بمتوسط مدة استجابة ٤٨ شهر.⁽⁵⁸⁾

٢-١٠- تعافي الخلايا اللمفاوية البائية بعد العلاج بـ Rituximab

يحدث تثبط سريع للخلايا اللمفاوية البائية خلال أسبوع من تطبيق Rituximab بالجرعة المعيارية أو المخفضة ثم يبقى تعداد الخلايا اللمفاوية البائية مثبط حتى ٦ إلى ١٢ شهر بعد التطبيق مع سيطرة الخلايا اللمفاوية البائية غير الناضجة بينما يحتاج تعافي الخلايا اللمفاوية البائية الذاكرة لمدة طويلة تصل إلى السنتين.^(٥٩) لا يترافق تعافي الخلايا اللمفاوية البائية لدى المرضى المحققين للهجوع التام مع حدوث النكس.^(٣٢)

٢-١١- تأثير العلاج بـ Rituximab على الخلايا اللمفاوية التائية

تترافق الاستجابة على Rituximab مع تحسن جميع الاضطرابات المناعية الأخرى حيث تعود النسب Th1/Th2 و Tc1/Tc2 إلى الطبيعي ويحدث نقص في التعبير عن Fas ligand و Bcl-2 mRNA وزيادة في التعبير عن Bax mRNA وزيادة في عدد الخلايا اللمفاوية التائية المنظمة ويعود عدد الخلايا اللمفاوية البائية المنتجة لـ IL10 و IL6 إلى الطبيعي.⁽⁶⁰⁾

بينما تبقى هذه الاضطرابات مشاهدة في طحال المرضى غير المستجيبين على Rituximab حيث يبقى تعداد الخلايا اللمفاوية التائية المنظمة مثبط وترتفع نسبة Th1/Th2 ويرتفع عدد الخلايا Tc1 وخاصة CD8.^(٦١) يدعم هذا النمط من الاستجابة أن تأثير Rituximab لا يقتصر على الخلايا اللمفاوية البائية والمناعية الخلوية بل يؤثر أيضاً على المناعة الخلوية.

لا تقتصر هذه الاستجابة المناعية على العلاج بـ Rituximab بل تحدث أيضاً بعد العلاج بالديكساميثازون و TPO-RA.^(٦٢) حيث يمكن تفسير ذلك بوجود عوامل بيلوجية أخرى تؤثر على الاستجابة المناعية حيث يمكن أن يرتفع تعداد الصفيحات بتأثير عامل النمو B أو بتأثير آليات مناعية أخرى.

يبقى سبب عدم استجابة بعض المرضى على العلاج بـ Rituximab غير معروف، حيث يمكن أن يُفسر ذلك في وجود أضرار للخلايا البلازمية في الطحال ونقي العظم أو اضطراب في تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية.^(٦٣)

٢-١٢ - التأثيرات الجانبية للعلاج بـ Rituximab

يعتبر Rituximab من العلاجات الدوائية جيدة التحمل لدى المرضى يعتبر تثبط الغلوبولينات المناعية وزيادة الاستعداد للانتانات من أشيع التأثيرات الجانبية لـ Rituximab. تحدث التأثيرات الجانبية خاصة بعد التسريب الأول لـ Rituximab لدى حوالي ١٥٪ من المرضى وتعتبر خفيفة وقابلة للعلاج بينما تعتبر التأثيرات الجانبية الشديدة نادرة حتى في حال إعطاء الستيروئيدات القشرية قبل التطبيق.

يعتبر Serum Sickness نادر الحدوث بعد ١٠ إلى ١٤ يوم من تسريب Rituximab والذي يتظاهر بالترفع الحاروري والطفح الجلدي والتهاب المفاصل المتعدد والبيئة البروتينية والبيئة الدموية وارتفاع المشعرات الالتهابية وانخفاض المتممة. يحدث هذا الارتكاس بشكل شائع لدى المرضى المصابين بأمراض المناعة الذاتية مقارنة مع مرضى الخباثات الدموية.^(٦٤)

• تثبط الغلوبولينات المناعية

لا يؤثر Rituximab على الخلايا البلازمية الناضجة والموجودة قبل تطبيق Rituximab لذلك لا تتغير المستويات المصلية لـ IgG و IgM بعد الجرعة المعيارية من Rituximab.^(٦٩) بينما تنخفض الغلوبولينات المناعية بشكل عابر لدى المرضى الذين يخضعون للجرعات المتكررة من Rituximab. يؤدي تطبيق الديكساميثازون إلى تثبط الخلايا البلازمية لدى ١٠٪ إلى ٢٠٪ من المرضى الذين يخضعون للعلاج المشترك من Rituximab والديكساميثازون لمدة زمنية تصل إلى السنة.^(٤٣)

تشير الدراسات إلى إمكانية حدوث تثبط مناعي Common Variable Immunodeficiency لدى الأطفال الذين لديهم نقص في الغلوبولينات المناعية قبل تطبيق Rituximab إذ تجدر الإشارة إلى أن نقص الصفيحات المناعي الذاتي قد يسبق تظاهر CVID بعدة أعوام. لذلك يجب مراقبة المستويات المصلية من الغلوبولينات المناعية قبل وبعد العلاج بـ Rituximab.^(٦٥)

قومت الدراسة الفرنسية تأثير الجرعة المعيارية من Rituximab لدى المرضى المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي في سياق CVID، حيث بلغ معدل ORR ٨٥٪ و CR ٧٤٪ ومعدل الاستجابة ٦٠٪ بعد متوسط ٣٩ شهر، وحدثت الانتانات الشديدة لدى ٢٤٪ من المرضى منهم ٤ مرضى لم يخضعوا للعلاج بالغلوبولينات المناعية الوريدية. توصلت الدراسة إلى فعالية علاجية جيدة لـ Rituximab في

علاج CVID مع ضرورة مراقبة المستويات المصلية للغلوبولينات المناعية وتعويضها وريدًا خلال فترة العلاج.^(٦٦)

• الانتانات

يعتبر حدوث الانتانات بعد تطبيق Rituximab غير شائع لكن يلاحظ لدى المرضى شديدي التثبيط المناعي. أشارت دراسة Chugh et al. التي ضمت ٥ دراسات و ٤٦٣ مريضًا مصابًا بنقص الصفيحات المناعي الذاتي والذين خضعوا للعلاج بـ Rituximab إلى عدم زيادة في معدل حدوث الانتانات.^(٦٧)

أشارت دراسة Khellaf et al. إلى أن حدوث الانتان يعتبر مقبولًا بمعدل ٢.٣٪ خلال فترة متابعة ٢٤ شهر مع ارتفاع معدل الحدوث لدى الكبار في السن من هم أكبر من ٧٠ سنة والذين لديهم عوامل أخرى مؤهبة لحدوث الانتانات.^(٦٨)

يؤثر Rituximab على الخلايا البلازمية المتشكلة حديثًا وبالتالي الاستجابة للقاحات. يجب أن يُعطى المرضى للقاحات ضد الجراثيم ذوات المحفظة كالعقديات الرئوية والمكورات السحائية وانفلونزا النزلية قبل تطبيق Rituximab مع الأخذ بعين الاعتبار أن المرضى غير المستجيبين قد يخضعون لاستئصال الطحال.⁽⁶⁸⁾

يعتبر إعادة تفعيل فيروس التهاب الكبد B من الاختلاطات الشائعة للعلاج المثبط للمناعة لذلك يجب أن يخضع المرضى إيجابى HBcAb للعلاج الوقائي بـ Lamivudine ، كما يجب أن يخضع المرضى إيجابى HBsAG و HBV-DNA للعلاج بـ Entecavir و Tenofovir.^(٦٩)

ارتبط اعتلال المادة البيضاء متعدد البؤر المترقى Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) مع تطبيق Rituximab بسبب تفعيل Jakob-Creutzfeldt وانتشاره إلى الجهاز العصبي المركزي. على الرغم من ندرة هذا الاختلاط إلا أنه يحدث لدى المرضى المصابين بالأمراض الارتشاح اللمفاوي وبنسبة أقل لدى المرضى المصابين بأمراض المناعة الذاتية.⁽⁷⁰⁾ يحدث نقص العدلات المتأخر بعد ٤ أسابيع من العلاج بـ Rituximab لدى المرضى المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي في سياق الخباثات الدموية وغير الخباثات. تعتبر معظم الحالات عابرة وتترجع عفويًا.^(٧١)

• الخباثات

قد يترافق التثبيط المناعي في سياق Rituximab مع زيادة خطر حدوث الخباثات، حيث أشارت إحدى الدراسات إلى عدم وجود علاقة بين تطبيق Rituximab مع زيادة خطر حدوث الخباثات لدى

مرضى أمراض المناعة الذاتية ومرض التهاب المفاصل الرثياني ومرضى لمفوما لا هودجكن ومرضى التهاب الأوعية إيجابي ANCA.^(٧٢)

لم تجد دراسة Arnold et al. أي ارتفاع في معدل حدوث الخباثات لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي، بينما أشارت دراسات أخرى إلى وجود ما يقارب ٣٪ إلى ٤٪ من المرضى المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي الذين حدثت لديهم الخباثات بعد تطبيق Rituximab لكن وجود طفرات جينية لدى هؤلاء المرضى مما أثبت عدم وجود علاقة بين Rituximab وحدث الخباثات.^(٤٥)

٢-١٣ - تطبيق العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال

بدأت الدراسات في تقييم دور Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن لدى الأطفال منذ عام ٢٠٠٥م حيث أجريت سلسلة من الدراسات ضمت ٢٤ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والناكس على العلاجات السابقة، وجدت الدراسة أن معدل ORR ٧٨٪ ومعدل CR ٦٣٪ بعد تطبيق العلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع.^(٧٣) أشارت المرحلة الأولى والثانية من إحدى الدراسات الحشدية التي ضمت ٣٦ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن ومتلازمة Evans والذين خضعوا للعلاج بـ Rituximab، إلى أن ٣١٪ من الأطفال حققوا استجابة جيدة وتعداد صفيحات أعلى من ٥٠ ألف/ميكرو لتر.^(٧٤)

أشارت دراسة حشدية ضمت ١٤ دراسة و ٣٢٣ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والذين خضعوا للعلاج بـ Rituximab، إلى معدل ORR ٦٨٪ ومعدل CR ٣٩٪ ومتوسط مدة الاستجابة ١٢.٨ شهر بعد العلاج بـ Rituximab.^(٧٥)

كما قوّمت الدراسات تأثير الجرعات المخفضة من Rituximab على علاج الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن، حيث أشارت دراسة Taube et al. التي ضمت ٢٢ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن إلى أن معدل ORR ٥٩٪ و CR ٢٧٪ وحافظ ٣٦٪ من الأطفال على هجوع طويل الأمد بمتوسط ١٣.٥ شهر.^(٧٦)

أشارت دراسة Oved et al. التي ضمت ٣٣ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن والذين خضعوا للعلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab بالإضافة للديكساميثازون، إلى أن معدل ORR ٦٢٪ ومعدل CR ومتوسط مدة الهجوع طويل الأمد ٣٥.٥ شهر.^(٧٧)

كما قوّمت العوامل المنبئة بالاستجابة على العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال. أشارت دراسة Bennett et al. إلى وجود علاقة ضعيفة بين الاستجابة على العلاج مع متلازمة Evans والإناث والعرق الأسمر.^(٧٤)

أشارت دراسة Paroli et al. التي ضمت ٤٩ طفلاً مصاباً بنقص الصفائح المناعي الذاتي المزمن والذين خضعوا للعلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab إلى وجود علاقة بين الاستجابة على العلاج مع الذكور الأكبر من ١٤ سنة والإناث الأصغر من ١٢ سنة. (78)

لاحظت الدراسات حدوث تثبط عابر للغلوبولينات المناعية لدى ١٥٪ من الأطفال الخاضعين للعلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab بالمشاركة مع الديكساميثازون. (٧٧)

كما لاحظت الدراسات إلى ارتفاع معدل حدوث Serum Sickness لدى الأطفال مقارنة مع البالغين مع طيف واسع من التظاهرات السريرية الخفيفة إلى الشديدة. (٧٣)

٢-١٣-١ - معايير الاستجابة على العلاج بـRituximab لدى الأطفال

- وضعت الجمعية الأمريكية لأمراض الدم معايير للاستجابة على العلاج لدى الأطفال كما يلي (٧٩):
- **الاستجابة الباكّة:** ارتفاع تعداد الصفائح لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفائح لضعف التعداد القاعدي بعد أسبوع من العلاج.
 - **الاستجابة البدئية:** ارتفاع تعداد الصفائح لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفائح لضعف التعداد القاعدي بعد شهر من العلاج.
 - **الاستجابة الدائمة:** ارتفاع تعداد الصفائح لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفائح لضعف التعداد القاعدي بعد ٦ أشهر من العلاج.
 - **الهدأة:** ارتفاع تعداد الصفائح لأكثر من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر بعد ٦ أشهر من العلاج.
 - **النكس:** تعداد الصفائح أقل من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع أو بدون عودة الأعراض النزفية في أي وقت بعد حدوث الاستجابة البدئية.

٢-١٣-٢ - بروتوكول تطبيق العلاج بـRituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفائح

- المناعي الذاتي في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق**
- **الجرعة:** ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع.
 - **التحاليل المطلوبة قبل تطبيق العلاج:** تعداد الدم الكامل، الشوارد، البولة، الكرياتينين قبل كل جرعة. IgG، IgA، IgM، CD19، CD20، HBS Ag فقط قبل أول جرعة.
 - **التحضير قبل التسريب:**
 ١. متيل بردنزولون ٢ ملغ/كغ والجرعة القصوى ١ غ يسرب مع ٥٠ مل محلول ملحي خلال ٣٠ دقيقة أو يمكن إعطاء هيدروكورتيزون ٥ ملغ/كغ.
 ٢. ديفنهيدرامين شراب قبل نصف ساعة من بدء التسريب ثم كل ٤ ساعات أثناء التسريب لكن لا يعطى تحت عمر السنتين.

يعطى كلورفينيرامين بجرعة ٠.١ ملغ/كغ للأطفال الأصغر من سنتين.

٣. سيتامول ١٠ ملغ/كغ عن طريق الوريد قبل نصف ساعة من بدء التطبيق ثم كل ٤ ساعات أثناء التطبيق.

• **الأدوية الإسعافية التي يجب توافرها أثناء التطبيق:** أحد الستيروئيدات القشرية (متيل بريدنيزولون أو هيدروكورتيزون) والأدرينالين والسالبوتامول ومضادات الهيستامين (ديفينهيدرامين أو كلورفينيرامين أو بروميتازين) والأكسجين.

• **طريقة التمديد والإعطاء:** تمدد الجرعة المعيارية من Rituximab بالمحلول الملحي حتى نصل إلى تركيز ١ ملغ/مل ويتم التسريب ببطء باستخدام العدادة حيث يعطى الطفل خلال الساعة ١ ملغ/كغ/ساعة بما لا يتجاوز ٥٠ ملغ/ساعة ثم يتم الرفع بمعدل ١ ملغ/كغ/ساعة كل نصف ساعة في حال عدم وجود ارتكاس تحسسي لكن دون أن تتجاوز ٤٠٠ ملغ/ساعة.

• **التحذيرات:** قد يتسبب Rituximab في تفاعلات خطيرة أثناء التسريب خاصة لأول مرة قد تؤدي بحياة الطفل أول ٢٤ ساعة من التطبيق لذلك يجب مراقبة الأطفال مراقبة شديدة والالتزام بطريقة التسريب الصحيحة والتأكد من توفر الأدوية الإسعافية.

كما قد يؤدي تطبيق Rituximab إلى ارتكاسات جلدية خطيرة كستيفن جونسون بالإضافة لاعتلال مادة بيضاء متعدد البؤر مترقي وإعادة تفعيل التهاب الكبد B ومتلازمة الانحلال الورمي وزيادة خطر حدوث الانتانات الفطرية والجرثومية والفيروسية لذا يمنع استخدامه في حال وجود انتان فعال كما قد يؤدي تطبيق Rituximab بشكل قليل إلى اضطراب نظم القلب وسمية كلوية واعتلال دماغي كبد.

• **المراقبات خلال التسريب:** يجب أن تراقب العلامات الحيوية كالضغط والنبض ومرات التنفس والأكسجة بالإضافة للعلامات التحسسية كالطفح والتوهج والألم الصدري والإقياء والحرارة وضيق التنفس والحكة الجلدية، وذلك كل ١٥ دقيقة في الساعة الأولى ثم كل نصف ساعة في الساعة الثانية ثم كل ساعة حتى بعد انتهاء التسريب.

• **مثال عملي حول حساب جرعة Rituximab ومعدل التسريب**

تطبيق Rituximab لدى طفل وزنه ٢٥ كغ ووسطح جسمه ٠.٨ م^٢

- إعطاء سيتامول وريدي ٢٥٠ ملغ قبل نصف ساعة من بداية تسريب Rituximab ثم كل ٤ ساعات أثناء التسريب.

- ديفينهيدرامين فموي قبل نصف ساعة من Rituximab ثم كل ٤ ساعات أثناء التسريب.

- متيل بريدنيزولون ٥٠ ملغ مع ٥٠ مل محلول ملحي يسرب خلال ٣٠ دقيقة قبل نصف ساعة من Rituximab.

- Rituximab ٣٧٥ * ٠.٨ = ٣٠٠ ملغ تمدد مع ٣٠٠ مل سيروم ملحي تسرب كالتالي:

من الساعة ١٠ إلى الساعة ١١ صباحًا ٢٥ مل/ساعة.
من الساعة ١١ إلى الساعة ١٢ ظهرًا ٥٠ مل/ساعة.
من الساعة ١٢ إلى الساعة ١٢.٥ ظهرًا ٧٥ مل/ساعة.
من الساعة ١٢.٥ إلى الساعة ١ ظهرًا ١٠٠ مل/ساعة.
من الساعة ١ إلى الساعة ١.٥ ظهرًا ١٢٥ مل/ساعة.

الدراسات المرجعية

٣-١- الدراسة الإيطالية (٢٠١٩)

دور Rituximab في علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي^(٨٠).

للباحثين ايلزا لوشيني، فراشيسكو زاجا، جيمسن بروسيل.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم دور Rituximab في علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي

على مدى ٢٠ عام حيث شملت العديد من الدراسات لدى البالغين والأطفال.

خلصت الدراسة المرجعية إلى أن معدل ORR ٥٩٪ ومعدل CR ٢٧٪ وحافظ ٣٦٪ من الأطفال

على هجوع طويل الأمد بمتوسط ١٣.٥ شهر.

الجدول (٣-١): مجموعة من الدراسات التي استخدمت Rituximab في علاج نقص الصفائح المناعي الذاتي لدى الأطفال.

الدراسة	الخطة العلاجية	عدد المرضى	متوسط العمر	الإناث الذكور	مرحلة ITP	الاستجابة البدئية	١٢ شهر	٢٤ شهر	٣٦ شهر	المتابعة الأخيرة
Wang 2005 ^(٧٣)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٢٤	١٢	٥٨:٤٢	مزمن	٧٨٪	-	-	-	-
Taube 2005 ^(٧٦)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٢٢	٥.٨	٦٤:٣٦	مزمن	٥٩٪	-	-	-	-
Bennett 2006 ^(٧٤) Mueller 2009 ^(٧٥)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٣٦	١١.٢	٤٢:٥٨	مزمن	٣١٪	٣١٪	-	-	-
Parodi 2009 ^(٧٨)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٤٩	٧.٤	٦٧:٣٣	٧٧٪ مزمن	٦٩٪	-	-	٦٠٪	-
Grace 2012 ^(٨١)	-	٨٠	٧.٥	٥٦:٤٤	مزمن	٦٤٪	-	-	-	-
Patel 2012 ^(٣٧)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٦٦	١٢	٦١:٣٩	متوسط المدة ٢٠ شهر	٥٧٪	٣٣٪	-	-	٢٦٪ بعد ٥ سنوات
Matsubara 2014 ^(٨٢)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع	٢٢	٤.٢	٥٠:٥٠	متوسط المدة ١٨.٥ شهر	٥٠٪	٢٧٪	١٨٪	-	١٤٪ بعد ٥ سنوات

٣٣	١١	٥٨:٤٢	مزمّن	٤٨٪	-	-	-	٢٧٪ بعد ٣٥ شهر
Oved 2017 ^(٧٧)	Rituximab ٣٧٥ ملغ/م ^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع+ ديكساميثازون ٢٨ ملغ/يوم في الأيام ١ و ٤ و ١٥ و ١٨ و ٢٩ و ٣٢.							

٣-٢- الدراسة الكورية (٢٠١٤)

النتائج طويلة الأمد لاستئصال الطحال بالتنظير البطني لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي^(٨٣).

للباحثين دونغ كيم، جاي شانغ.

كان الهدف من هذه الدراسة تقييم النتائج طويلة الأمد لاستئصال الطحال بالتنظير البطني لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي. اختير ١٨ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي في الفترة الزمنية الممتدة من ١٩٩٨ إلى ٢٠٠٧.

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة أن عدد الذكور ١٤ طفلاً بنسبة ٧٧٪ والإناث ٤ طفلة بنسبة ٢٣٪ كما بلغ متوسط العمر 3.8 ± 9.5 سنة.

حدثت استجابة جيدة خلال فترة متابعة ٨٢ شهر ما يعادل ٦ سنوات ونصف لدى ٩ طفلاً دون الحاجة للعلاجات الدوائية الأخرى و ٩ طفلاً حدث لديهم النكس. بالمقارنة بين الأطفال الذين حققوا الاستجابة طويلة الأمد والأطفال الذين حدث لديهم النكس تبين أن المكوث المطول في المشفى بعد العمل الجراحي ونقص تعداد الصفيحات قبل العمل الجراحي ونقص تعداد الصفيحات بعد شهر من العمل الجراحي أعلى في مجموعة الأطفال الذين حدث لديهم النكس. عُرضت الخصائص العامة في الجدول (٣-٢) و الجدول (٣-٣)

الجدول (٣-٢): الخصائص العامة في الدراسة الكورية.

النسبة المئوية		العدد	
٧٧%	١٤	الذكور	الجنس
٢٣%	٤	الإناث	
٣.٨±٩.٥ سنة		العمر	
٣٢±٣٨.٧ شهر		المدة الزمنية من التشخيص إلى استئصال الطحال	
١.٨±٣.٤		عدد مرات تطبيق IVIG	
١٩.٦±٢٠.٧ ألف		تعداد الصفيحات قبل العمل الجراحي	
٥٠.١±١٣٨.٣ دقيقة		مدة العمل الجراحي	
٢.٢±٦.٣		مدة المكوث في المشفى	
٢.٢±٩		حجم الطحال	

وزن الطحال		وجود طحال إضافي	
٣٥.٥±٧٨.٧		٧	%٣٨.٩
استجابة كاملة		١٤	%٧٧.٨
استجابة جزئية		٣	%١٦.٧
لا استجابة		١	%٥.٦
هجوم		٩	%٥٠
نكس		٩	%٥٠

الجدول (٣-٣): المقارنة وفقاً لحدوث النكس في الدراسة الكورية.

P- Value	عدم حدوث النكس n°=9		النكس n°=9			
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
٠.٢٥	%٨٨.٩	٨	%٦٦.٧	٦	الذكور	الجنس
	%١١.١	١	%٣٣.٣	٣	الإناث	
٠.٤	٤.٥±١٠.٢		٣.١±٨.٨		العمر	
٠.٤	٣٣.١±٤٤.٣		٢٥.٧±٣٨.١		المدة الزمنية من التشخيص إلى استئصال الطحال	
١	٢±٣.٤		١.٧±٣.٤		عدد مرات تطبيق IVIG	
٠.٥	٤٤.٢±١٣١.٧		٥٧±١٤٥		مدة العمل الجراحي	
٠.٠٣	١.١±٥.٢		٢.٦±٧.٤		مدة المكوث في المشفى	
٠.٠٥	٢.١±١١.٥		١.٦±٨.٢		حجم الطحال	
٠.٣	٤٥.١±٨٦.٣		١٩.٨±٧.٠		وزن الطحال	
٠.٠٤	٢٢.٢±٣٠.٧		١٢.٥±١٢		تعداد الصفائح قبل العمل الجراحي	
٠.٢	١٩٤±٣٠.١		٨٧±٢١٣		تعداد الصفائح اليوم الأول بعد الجراحة	
٠.٤	٢٥٧±٤١١		١٦٩±٣٣٢		تعداد الصفائح اليوم الثاني بعد الجراحة	
٠.٨	٢٦٧±٥١٣		٢٧٨±٤٦.٠		تعداد الصفائح اليوم الثالث بعد الجراحة	
٠.٠٠٦	٢٢٦±٤٧٣		١٣٩±١٩٢		تعداد الصفائح الشهر الأول بعد الجراحة	
٠.٠٠١	١٥٣±٤٢٥		٨١±١١٥		تعداد الصفائح الشهر الثالث بعد الجراحة	
٠.٠٠١	١٤٥±٣٨٦		٦٨±٨٠.٩		تعداد الصفائح الشهر السادس بعد الجراحة	
٠.٠٠١	١١٢±٣٥٦		٦٧.٥±١١.٠		تعداد الصفائح السنة الأولى بعد الجراحة	

الجزء العملي
الجزء النظري

الفصل الأول

أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق

١-١ - سؤال البحث

- ما هي نتائج العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن؟
- ما هي العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية وطويلة الأمد للعلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن؟

١-٢ - هدف البحث

- تحديد معدل الاستجابة على العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن.
- تحديد إمكانية اعتماد العلاج بـ Rituximab كبديل لاستئصال الطحال لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن.

١-٣ - منهج البحث وأدواته

١-٣-١ - تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حشدية.

١-٣-٢ - عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها ٣٠ طفلاً من شعبة أمراض الدم والأورام والمراجعين لعيادة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين ١/١/٢٠٢٠ و ٣١/١٢/٢٠٢٣ وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

معايير القبول

١. الأطفال الذين لديهم نقص صفيحات مناعي ذاتي لمدة لا تقل عن ٣ أشهر.
٢. الأطفال الذين تلقوا أدوية الخط العلاجي الأول سابقاً كالكستروئيدات القشرية والغلوبولينات المناعية دون استجابة.
٣. الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين سنة و ١٣ سنة.
٤. الأطفال الذين لديهم التزام جيد بالخططة العلاجية والمتابعة.

معايير الاستبعاد

١. الأطفال الذين لديهم نقص صفيحات مناعي ذاتي لمدة أقل من ٣ أشهر.
٢. الأطفال الذين تكون أعمارهم أصغر من سنة وأكبر من ١٣ سنة.
٣. الأطفال الذين لديهم نقص صفيحات في سياق إحدى أمراض المناعة الذاتية أو الخباثات الدموية.
٤. الأطفال الذين يخضعون لعلاج دوائي آخر كالديكساميثازون والغلوبولينات المناعية خلال فترة تطبيق Rituximab.
٥. الأطفال الذين لديهم ارتكاس تحسسي تالي لتطبيق الجرعة الأولى من Rituximab.

١-٣-٣ - متغيرات الدراسة

- الجنس (ذكر، أنثى).
- العمر.
- مرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي (مستمر، مزمن).
- زمن الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي.
- تعداد الصفيحات قبل تطبيق Rituximab (ألف/ميكرو لتر).
- الاستجابة الباكورة للعلاج بـ Rituximab (CR، ORR، تعداد الصفيحات).
- الاستجابة البدئية للعلاج بـ Rituximab (CR، ORR، تعداد الصفيحات).
- الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج بـ Rituximab (CR، ORR، تعداد الصفيحات).
- الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـ Rituximab (CR، ORR، تعداد الصفيحات).
- الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـ Rituximab (CR، ORR، تعداد الصفيحات).
- الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـ Rituximab (CR، ORR، تعداد الصفيحات).
- الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـ Rituximab (CR، ORR، تعداد الصفيحات).
- النكس.
- الفترة الخالية من النكس (أشهر).
- * تعداد الصفيحات عند التشخيص
- * الأدوية المطبقة سابقاً

١-٤ - الطرائق والمواد

أجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شملت ٣٠ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن وممن حققوا معايير القبول من الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام والمراجعين

لعيادة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق. وضع تشخيص نقص الصفيحات المناعي الذاتي اعتمادًا على نقص صفيحات معزول لقيمة أقل من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر مع بقاء تعداد الكريات البيضاء وخضاب الدم ضمن المجال الطبيعي كما وضع تشخيص نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر عند نقص تعداد الصفيحات المستمر لمدة بين ٣ و ٦ شهر، ونقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن عند نقص تعداد الصفيحات المستمر لمدة أكثر من ٦ شهر.

خضع جميع الأطفال إلى العلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعيًا لمدة ٤ أسابيع وفقًا للبروتوكول العلاجي المتبع في مستشفى الأطفال الذي يؤكد على ضرورة تمديد الجرعة المعيارية من Rituximab بالمحلول الملحي حتى نصل إلى تركيز ١ ملغ/مل ويتم التسريب ببطء باستخدام العدادة، حيث يعطى الطفل خلال الساعة ١ ملغ/كغ/ساعة بما لا يتجاوز ٥٠ ملغ/ساعة ثم يتم رفع معدل ١ ملغ/كغ/ساعة كل نصف ساعة في حال عدم وجود ارتكاس تحسسي لكن دون أن تتجاوز ٤٠٠ ملغ/ساعة، مع مراعاة شروط التطبيق كإعطاء متيل برينزولون وديفينهيدرامين والسيتامول قبل البدء بالتسريب الوريدي.

تم تطبيق Rituximab لدى مرضى نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن عشوائيًا وفقًا لتوافره في مستشفى الأطفال أو قدرة الأهل على تأمينه والالتزام بالخطة العلاجية والمتابعة. أجريت جميع التحاليل المخبرية في مخبر مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وفقًا للطرق التقليدية، حيث أجري تعداد الدم الكامل قبل البدء بتطبيق Rituximab ثم بعد أسبوع ثم بعد شهر ثم ٦ أشهر ثم ١٢ شهر ثم ٢٤ شهر ثم ٣٦ شهر ثم ٤٨ شهر.

اعتمدت معايير الجمعية الأمريكية لأمراض الدم عام ٢٠١٩ لتعريف الاستجابة على العلاج بـ Rituximab التي عرفت

- الاستجابة الباكورة على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد أسبوع من العلاج.
- الاستجابة البدئية على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد شهر من العلاج.
- الاستجابة الدائمة على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد ٦ أشهر من العلاج.
- الهدأة على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر بعد ٦ أشهر من العلاج.
- النكس على أنه تعداد الصفيحات أقل من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع أو بدون عودة الأعراض النزفية في أي وقت بعد حدوث الاستجابة البدئية.
- الاستجابة الجزئية على أنها تعداد الصفيحات بين ٣٠ و ١٠٠ ألف/ميكرو لتر أو ضعف تعداد الصفيحات القاعدي دون علامات نزفية.

- **الاستجابة الكاملة** على أنها ارتفاع تعداد الصفائح لأكثر من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر .
بناءً عليه حُسب معدل الاستجابة الشامل **Overall Response Rate (ORR)** ويُقصد به معدل المرضى الذين لديهم استجابة جزئية أو كاملة على العلاج بالإضافة **معدل الاستجابة الكامل Complete Rate (CR)** ويُقصد به معدل المرضى الذين لديهم استجابة كاملة على العلاج بعد أسبوع وشهر ٦ أشهر ١٢ شهر و٣٦ شهر و٤٨ شهر . كما حُسبت الفترة الزمنية الخالية من حدوث النكس .

١-٥- التحليل الإحصائي

وصلنا إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين:

- **أولاهما جمع البيانات:** حيث أدرجت استمارات ورقية في سجلات المرضى ثم تعبئة المتغيرات ثم إدخال البيانات إلى الحاسوب على شكل جدول إلكتروني spreadsheet excel .
- **وثانيتهما مرحلة المعالجة الإحصائية:** لُخصت الخصائص العامة ومخرجات الدراسة باستخدام الأعداد الإجمالية والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية إضافة إلى المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية. تم التوصل إلى التحليل الإحصائي المطلوب باستخدام برنامج SPSS v.25 لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$. تم تطبيق عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقاً لنوع المتغير المدروس ونوع المقارنة المطلوبة منها:
- اختبار **Shapiro-Wilk** لتقويم طبيعية التوزيع.
- اختبار **Chi-Square** لتقويم الاختلاف في المتغيرات الاسمية.
- اختبار **Mann-Whitney** لتقويم وجود اختلاف احصائي في متوسط المتغيرات العددية.
- اختبار **Binary Logistic Regression Analysis** لتقويم العوامل المؤثرة على الاستجابة للعلاج بـRituximab.

الفصل الثاني

النتائج

Results

١-٢- الخصائص العامة للمشاركين

بلغ عدد الأطفال المشاركين في البحث ٣٠ طفلاً خلال فترة متابعة ٤ سنوات لم يتغيب فيها أي طفل عن المتابعة.

٢-٢- الجنس

بلغ عدد الإناث اللواتي خضعن للعلاج بـ Rituximab ١٨ طفلةً بنسبة ٦٠٪ بقيمة أعلى من الذكور بمعدل ١:٥، كما يوضح الجدول (١-٢).

الجدول (١-٢): توزيع عينة الدراسة وفقاً للجنس.

الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	١٢	٤٠٪
الإناث	١٨	٦٠٪

٣-٢- العمر

تراوح عمر الأطفال الذين خضعوا للعلاج بـ Rituximab من ٤ سنوات إلى ١٣ سنة بمتوسط 8.1 ± 3 سنة.

قُسم الأطفال اعتماداً على متوسط العمر إلى أصغر من ٨ سنوات وأكبر من ٨ سنوات حيث بلغ عدد الأطفال الأصغر من ٨ سنوات ١٨ طفلاً بنسبة ٦٠٪ وعدد الأطفال الأكبر من ٨ سنوات ١٢ طفلاً بنسبة ٤٠٪، كما يوضح الجدول (٢-٢).

الجدول (٢-٢): توزيع عينة الدراسة وفقاً للمجموعات العمرية.

العمر	العدد	النسبة المئوية
أصغر من ٨ سنوات	١٨	٦٠٪
أكبر من ٨ سنوات	١٢	40٪

٤-٢- مرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي

بلغ عدد الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن ٢٣ طفلاً بنسبة ٧٦.٧٪ ونقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر ٧ طفلاً بنسبة ٢٣.٣٪، كما يوضح الجدول (٣-٢).

الجدول (٢-٣): توزيع عينة الدراسة وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي.

مرحلة الإصابة	العدد	النسبة المئوية
نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر	٧	٢٣.٣%
نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن	٢٣	٧٦.٧%

تراوحت مدة إصابة الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن من ١٢ شهر إلى ٣٦ شهر بمتوسط 23.5 ± 6.4 شهر.

تراوحت مدة إصابة الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر من ٦ أشهر إلى ١٠ أشهر بمتوسط 8.5 ± 1.3 شهر.

الجدول (٢-٤): متوسط مدة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي.

مدة الإصابة	المتوسط	الانحراف المعياري
مجموعة الدراسة	٣٠	٨.٥
نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر	٨.٥	١,٣
نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن	٢٣.٥	٦.٤

٢-٥ - الصفيحات قبل العلاج بـ Rituximab

تراوح تعداد الصفيحات قبل بدء العلاج بـ Rituximab من ٥ ألف/ميكرو لتر إلى ٢٥ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 13 ± 6.1 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-٥).

الجدول (٢-٥): متوسط تعداد الصفيحات قبل العلاج بـ Rituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٦	6.7	١٣.٤	٣.٧	١١.٢	٦.١	١٣	

+Mann-Whitney Test

٢-٦ - الاستجابة الباكزة للعلاج بـ Rituximab

تُعرَّف الاستجابة الباكزة على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد أسبوع من العلاج.

تُعرَّف الاستجابة الجزئية على أنها تعداد الصفيحات بين ٣٠ و ١٠٠ ألف/ميكرو لتر أو ضعف تعداد الصفيحات القاعدي دون علامات نزفية، بينما تُعرَّف الاستجابة الكاملة على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ١٠٠ ألف/ميكرو لتر.

حدثت الاستجابة الباكرة الجزئية لدى ٦ طفلاً بنسبة ٢٠٪ بينما حدثت الاستجابة الباكرة الكاملة لدى ٢١ طفلاً بنسبة ٧٠٪، (و ٣ أطفال لم تحدث لديهم استجابة)، لم يوجد اختلاف إحصائي في الاستجابة الباكرة الجزئية والكاملة وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٦-٢).

الجدول (٦-٢): الاستجابة الباكرة للعلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الاستجابة الباكرة
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.1	٢٦٪	٦	٠٪	٠	٢٠٪	٦	الاستجابة الجزئية
*0.9	٦٩.٥٪	١٦	٧١.٤٪	٥	٧٠٪	٢١	الاستجابة الكاملة

*Chi-Square Test.

بلغ معدل ORR بعد أسبوع من العلاج ٩٠٪ بينما بلغ معدل CR بعد أسبوع من العلاج ٧٠٪. لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل الاستجابة الباكرة وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٧-٢).

الجدول (٧-٢): معدل الاستجابة الباكرة للعلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7	مجموعة الدراسة n°=30	معدل الاستجابة الباكرة
*0.06	٩٥.٧٪	٧١.٤٪	٩٠٪	ORR
*0.9	٦٩.٦٪	٧١.٤٪	٧٠٪	CR

*Chi-Square Test.

٢-٦-١ - تعداد الصفيحات بعد أسبوع من العلاج بـRituximab

تراوح تعداد الصفيحات بعد أسبوع من العلاج بـRituximab من ١٥ ألف/ميكرو لتر إلى ١٥٠ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 45 ± 99 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات بعد أسبوع من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٨-٢).

الجدول (٨-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد أسبوع من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٥	١٠	٧٤.١	٤٧	٦٥	٤٥	٩٩	

+Mann-Whitney Test

٢-٧- الاستجابة البدئية للعلاج بـRituximab

تُعرّف الاستجابة البدئية على أنها ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع تحسن تعداد الصفيحات لضعف التعداد القاعدي بعد شهر من العلاج.

حدثت الاستجابة البدئية الجزئية لدى ٥ طفلاً بنسبة ١٦.٧٪ بينما حدثت الاستجابة البدئية الكاملة لدى ١٨ طفلاً بنسبة ٦٠٪، لم يوجد اختلاف إحصائي في الاستجابة البدئية الجزئية والكاملة وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-٩).

الجدول (٢-٩): الاستجابة البدئية للعلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الاستجابة البدئية
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.1	٢١.٧٪	٥	٠٪	٠	١٦.٧٪	٥	الاستجابة الجزئية
*0.4	٥٦.٥٪	١٣	٧١.٤٪	٥	٦٠٪	١٨	الاستجابة الكاملة

*Chi-Square Test.

بلغ معدل ORR بعد شهر من العلاج ٧٦.٧٪ بينما بلغ معدل CR بعد شهر من العلاج ٦٠٪. لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل الاستجابة البدئية وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١٠).

الجدول (٢-١٠): معدل الاستجابة البدئية للعلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7	مجموعة الدراسة n°=30	معدل الاستجابة البدئية
*0.7	٧٨.٣٪	٧١.٤٪	٧٦.٧٪	ORR
*0.4	٥٦.٥٪	٧١.٤٪	٦٠٪	CR

*Chi-Square Test.

٢-٧-١- تعداد الصفيحات بعد شهر من العلاج بـRituximab

تراوح تعداد الصفيحات بعد شهر من العلاج بـRituximab من ١٠ ألف/ميكرو لتر إلى ١٧٥ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 52.7 ± 100 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات بعد شهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١١).

الجدول (١١-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٩	٥٢.٨	٩٩.٥	٥٦.٤	١٠١.٤	٥٢.٧	١٠٠	

+Mann-Whitney Test

٢-٨- الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab

حدثت الاستجابة الجزئية بعد ٦ أشهر من العلاج لدى ٤ طفلاً بنسبة ١٣.٣٪ بينما حدثت الاستجابة الكاملة لدى ١٧ طفلاً بنسبة ٥٦.٧٪، لم يوجد اختلاف إحصائي في الاستجابة الجزئية والكاملة بعد ٦ أشهر من العلاج وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١٢).

الجدول (١٢-٢): الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الاستجابة بعد ٦ أشهر
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.2	١٧.٤٪	٤	٠٪	٠	١٣.٣٪	٤	الاستجابة الجزئية
*0.3	٥٢.٢٪	١٢	٧١.٤٪	٥	٥٦.٧٪	١٧	الاستجابة الكاملة

*Chi-Square Test.

بلغ معدل ORR بعد ٦ أشهر من العلاج ٧٠٪ بينما بلغ معدل CR بعد ٦ أشهر من العلاج ٥٦.٧٪. لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١٣).

الجدول (١٣-٢): معدل الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7	مجموعة الدراسة n°=30	الاستجابة بعد ٦ أشهر
*0.9	٦٩.٦٪	٧١.٤٪	٧٠٪	ORR
*0.3	٥٢.٢٪	٧١.٤٪	٥٦.٧٪	CR

*Chi-Square Test.

٢-٨-١ - تعداد الصفيحات بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab

تراوح تعداد الصفيحات بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab من ١٠ ألف/ميكرو لتر إلى ٣٥٠ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 117 ± 107 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١٤).

الجدول (٢-١٤): متوسط تعداد الصفيحات بعد ٦ أشهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن $n^{\circ}=23$		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر $n^{\circ}=7$		مجموعة الدراسة $n^{\circ}=30$		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٧	١٢٤	١٥٧	١٠٠	١٥٨.٥	١١٧	١٥٧	

+Mann-Whitney Test

٢-٩ - الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab

حدثت الاستجابة الجزئية بعد ١٢ شهر من العلاج لدى ٢ طفلاً بنسبة ٦.٧٪ بينما حدثت الاستجابة الكاملة لدى ١٤ طفلاً بنسبة ٤٦.٧٪، لم يوجد اختلاف إحصائي في الاستجابة الجزئية والكاملة بعد ١٢ شهر من العلاج وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١٥).

الجدول (٢-١٥): الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن $n^{\circ}=23$		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر $n^{\circ}=7$		مجموعة الدراسة $n^{\circ}=30$		الاستجابة بعد ١٢ شهر
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.4	٨.٧٪	٢	٠٪	٠	٦.٧٪	٢	الاستجابة الجزئية
*0.1	٣٩٪	٩	٧١.٤٪	٥	٤٦.٧٪	١٤	الاستجابة الكاملة

*Chi-Square Test.

بلغ معدل ORR بعد ١٢ شهر من العلاج ٥٣.٤٪ بينما بلغ معدل CR بعد ١٢ شهر من العلاج ٤٦.٧٪. لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١٦).

الجدول (١٦-٢): معدل الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab.

الاستجابة بعد ١٢ شهر	مجموعة الدراسة n°=30	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23	P-Value
ORR	%٥٣.٤	%٧١.٤	%٤٧.٨	*0.2
CR	%٤٦.٧	%٧١.٤	%٣٩	*0.1

*Chi-Square Test.

٢-٩-١- تعداد الصفيحات بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab

تراوح تعداد الصفيحات بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab من ٧ ألف/ميكرو لتر إلى ٣٦٠ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 147 ± 141 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (١٧-٢).

الجدول (١٧-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد ١٢ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٤	١٣٥	١٢٦	١٤٨	٢١٦	١٤١	١٤٧	

+Mann-Whitney Test

٢-١٠- الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab

حدثت الاستجابة الجزئية بعد ٢٤ شهر من العلاج لدى ١ طفلاً بنسبة ٣.٣٪ بينما حدثت الاستجابة الكاملة لدى ١٣ طفلاً بنسبة ٤٣.٣٪، لم يوجد اختلاف إحصائي في الاستجابة الجزئية والكاملة بعد ٢٤ شهر من العلاج وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (١٨-٢).

الجدول (١٨-٢): الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الاستجابة بعد ٢٤ شهر
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.4	%٤.٣	١	%٠	٠	%٣.٣	١	الاستجابة الجزئية
*0.1	%٣٤.٨	٨	%٧١.٤	٥	%٤٣.٣	١٣	الاستجابة الكاملة

*Chi-Square Test.

بلغ معدل ORR بعد ٢٤ شهر من العلاج ٤٦.٧٪ بينما بلغ معدل CR بعد ٢٤ شهر من العلاج ٤٣.٣٪. لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-١٩).

الجدول (٢-١٩): معدل الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab.

الاستجابة بعد ٢٤ شهر	مجموعة الدراسة n°=30	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23	P-Value
ORR	٤٦.٧٪	٧١.٤٪	٣٩.١٪	*0.2
CR	٤٣.٣٪	٧١.٤٪	٣٤.٨٪	*0.1

*Chi-Square Test.

٢-١٠-١ - تعداد الصفيحات بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab

تراوح تعداد الصفيحات بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab من ٥ ألف/ميكرو لتر إلى ٣٩٠ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 139 ± 145 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-٢٠).

الجدول (٢-٢٠): متوسط تعداد الصفيحات بعد ٢٤ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٨	١٤٩	١٢٤	١٣٢	١٨٧	١٤٥	١٣٩	

+Mann-Whitney Test

٢-١١-١ - الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab

حدثت الاستجابة الجزئية بعد ٣٦ شهر من العلاج لدى ١ طفلاً بنسبة ٣.٣٪ بينما حدثت الاستجابة الكاملة لدى ١١ طفلاً بنسبة ٣٦.٧٪، لم يوجد اختلاف إحصائي في الاستجابة الجزئية والكاملة بعد ٣٦ شهر من العلاج وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-٢١).

الجدول (٢-٢١): الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الاستجابة بعد ٣٦ شهر
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.06	%٠	٠	%١٤.٣	١	%٣.٣	١	الاستجابة الجزئية
*0.2	%٣٠.٤	٧	%٥٧.١	٤	%٣٦.٧	١١	الاستجابة الكاملة

*Chi-Square Test.

بلغ معدل ORR بعد ٣٦ شهر من العلاج ٤٠٪ بينما بلغ معدل CR بعد ٣٦ شهر من العلاج ٣٦.٧٪. لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab وفقًا لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-٢٢).

الجدول (٢-٢٢): معدل الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الاستجابة بعد ٣٦ شهر
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.06	%٣٠.٧	٧	%٧١.٤	٥	%٤٠	١٢	ORR
*0.2	%٣٠.٤	٧	%٥٧	٤	%٣٦.٧	١١	CR

*Chi-Square Test.

٢-١١-١- تعداد الصفيحات بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab

تراوح تعداد الصفيحات بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab من ٥ ألف/ميكرو لتر إلى ٤٠٠ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 120 ± 140 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab وفقًا لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-٢٣).

الجدول (٢-٢٣): متوسط تعداد الصفيحات بعد ٣٦ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٦	١٣٦	١٠٣	١٤٩	١٧٤	١٤٠	١٢٠	

+Mann-Whitney Test

٢-١٢-٢- الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab

لم تحدث أي استجابة جزئية بعد ٤٨ شهر من العلاج بينما حدثت الاستجابة الكاملة لدى ٩ طفلاً بنسبة ٣٠٪، لم يوجد اختلاف إحصائي في الاستجابة الجزئية والكاملة بعد ٤٨ شهر من العلاج وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢٤-٢).

الجدول (٢٤-٢): الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الاستجابة بعد ٤٨ شهر
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
-	٠٪	٠	٠٪	٠	٠٪	٠	الاستجابة الجزئية
*0.2	٣٠.٤٪	٧	٢٨.٦٪	٢	٣٠٪	٩	الاستجابة الكاملة

*Chi-Square Test.

بلغ معدل ORR بعد ٤٨ شهر من العلاج ٣٠٪ بينما بلغ معدل CR بعد ٤٨ شهر من العلاج ٣٠٪. لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢٥-٢).

الجدول (٢٥-٢): معدل الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7	مجموعة الدراسة n°=30	الاستجابة بعد ٤٨ شهر
*0.06	٣٠.٤٪	٢٨.٦٪	٣٠٪	ORR
*0.2	٣٠.٤٪	٢٨.٦٪	٣٠٪	CR

*Chi-Square Test.

٢-١٢-١- تعداد الصفيحات بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab

تراوح تعداد الصفيحات بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab من ٥ ألف/ميكرو لتر إلى ٤٠٠ ألف/ميكرو لتر بمتوسط 110 ± 151 ألف/ميكرو لتر. لم يوجد اختلاف إحصائي في متوسط تعداد الصفيحات بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢٦-٢).

الجدول (٢٦-٢): متوسط تعداد الصفيحات بعد ٤٨ شهر من العلاج بـRituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		تعداد الصفيحات
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٣	١٤٨	١٠٨	١٧٢	١١٨.٨	١٥١	١١٠	

+Mann-Whitney Test

٢-١٣-١- النكس بعد العلاج بـRituximab

يُعرَّف النكس على أنه تعداد الصفيحات أقل من ٣٠ ألف/ميكرو لتر مع أو بدون عودة الأعراض النزفية في أي وقت بعد حدوث الاستجابة البدئية.

حدث النكس بعد الاستجابة البدئية على العلاج بـ Rituximab لدى ١٤ طفلاً بنسبة ٤٦.٧٪، لم يوجد اختلاف إحصائي في معدل حدوث النكس وفقاً لمرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي كما يوضح الجدول (٢-٢٧).

الجدول (٢-٢٧): النكس بعد العلاج بـ Rituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		النكس
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
*0.8	٥٢.٢٪	١٢	٥٧.١٪	٤	٥٣.٣٪	١٦	لا
	٤٧.٨٪	١١	٤٢.٩٪	٣	٤٦.٧٪	١٤	نعم

*Chi-Square Test.

تراوحت الفترة الخالية من النكس من ٣ أشهر إلى ٤٨ شهر بمتوسط 23.7 ± 18 شهر. تراوحت الفترة الخالية من النكس لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر من ٣٦ أشهر إلى ٤٣ شهر بمتوسط 40 ± 3.4 شهر بقيمة أعلى من الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن. لهذا الاختلاف أهمية إحصائية بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٨).

الجدول (٢-٢٨): متوسط الفترة الخالية من النكس بعد العلاج بـ Rituximab.

P-Value	نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن n°=23		نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر n°=7		مجموعة الدراسة n°=30		الفترة الخالية من النكس
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+٠.٠٠٥	١٤	١٧	٣.٤	٤٠	١٨	٢٣.٧	الفترة الخالية من النكس

+Mann-Whitney Test

٢-١٤ - العوامل المؤثرة على الاستجابة للعلاج بـ Rituximab

٢-١٤-١ - العوامل المؤثرة على الاستجابة الباكرا

لم تؤثر أي من الخصائص العامة على الاستجابة الباكرا للعلاج بـ Rituximab وذلك بدلالة $P\text{-Value} > 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٢٩).

الجدول (٢-٢٩): العوامل المؤثرة على الاستجابة الباكرا الشاملة.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الشاملة n°=3		الاستجابة الشاملة n°=27			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٩	—	*٠.١	%٠	٠	%٤٤.٤	١٢	الذكور	الجنس
β٠.٩	—		%١٠٠	٣	%٥٥.٦	١٥	الإناث	
β٠.٣	—	+٠.٢	٣.٢±٦.٣		٣±٨٣.٢		العمر	
β٠.٨	—	*٠.٨	%٦٦.٧	٢	%٥٩.٣	١٦	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٨	—		%٣٣.٣	١	%٤٠.٧	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.١	—	*٠.٠٦	%٦٦.٧	٢	%١٨.٥	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.١	—		%٣٣.٣	١	%٨١.٥	٢٢	مزمّن	
β٠.٣	—	+٠.٤	١٢±١٦		٨.٢±٢٠.٥		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٧	—	+٠.٩	٢.٨±١١		٦.٤±١٣		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الباكّة للعلاج بـ Rituximab بنسبة ٢٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٠).

الجدول (٢-٣٠): العوامل المؤثرة على الاستجابة الباكّة الكاملة.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الكاملة n°=9		الاستجابة الكاملة n°=21			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٢	—	*٠.١	%٢٢.٢	٢	%٤٧.٦	١٠	الذكور	الجنس
β٠.٩	—		%٧٧.٨	٧	%٥٢.٤	١١	الإناث	
β٠.٠١	20	+٠.٠٠١	٢.١±٥.٤		٢.٦±٩.٢		العمر	
β٠.٠٦	—	*٠.٠٣	%٨٨.٩	٨	%٤٧.٦	١٠	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٠٥	٢٠		%١١.١	١	%٥٢.٤	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.٩	—	*٠.٩	%٢٢.٢	٢	%٢٣.٨	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.٩	—		%٧٧.٨	٧	%٧٦.٢	١٦	مزمّن	
β٠.٠٦	—	+٠.٠٣	٩.٣±٢٤.٦		٧.٥±١٨		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٨	—	+٠.٠٠٨	٥.٦±١٧.٢		٥.٥±١١		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, ^β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

٢-١٤-٢ العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة البدئية الشاملة والكاملة على العلاج بـRituximab بنسبة ٢٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣١) والجدول (٢-٣٢).

الجدول (٢-٣١): العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية الشاملة.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الشاملة n°=7		الاستجابة الشاملة n°=23			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٩	—	*٠.٠١	%٠	٠	%٥٢.٢	١٢	الذكور	الجنس
β٠.٩	—		%١٠٠	٧	%٤٧.٨	١١	الإناث	
β٠.٠٢	٢٠	+٠.٠٠١	٢.١±٥.٢		٢.٧±٨.٩		العمر	
β٠.١	—	*٠.٨	%٨٥.٧	٦	%٥٢.٢	١٢	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.١	—		%١٤.٣	١	%٤٧.٨	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.٧	—	*٠.٧	%٢٨.٥	٢	%٢١.٧	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.٧	—		%٧١.٥	٥	%٧٨.٣	٨	مزمّن	
β٠.١	—	+٠.١	١٠±٢٤.٥		٧.٤±١٨.٦		مدة الإصابة بـITP	
β٠.١	—	+٠.١	٥.٣±١٥.٧		٦.٢±١٢		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, ^β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

الجدول (٢-٣٢): العوامل المؤثرة على الاستجابة البدئية الكاملة.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الكاملة n°=12		الاستجابة الكاملة n°=18			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٨	—	*٠.٨	%٤١.٧	٥	%٣٩	٧	الذكور	الجنس
β٠.٨	—		%٥٨.٣	٧	%٦١	١١	الإناث	
β٠.٠٠٤	٢٠	+٠.٠٠١	١.٨±٥.٥		٢.٣±٩.٧		العمر	
β٠.١	—	*٠.٠٠٤	%٩١.٧	١١	%٣٨	٧	أصغر من ٨ سنوات	العمر

أكبر من ٨ سنوات	١١	%٦١	١	%٨.٣	٢٠	$\beta ٠.٠١$
مرحلة ITP	٥	%٢٧.٨	٢	%١٦.٧	—	$\beta ٠.٠٤$
مستمر	١٣	%٧٢.٢	١٠	%٨٣.٣	—	$\beta ٠.٠٤$
مزمّن						
مدة الإصابة بـ ITP	٨.١±١٧.٧		٨.٣±٢٣.٥		—	$\beta ٠.٠٨$
تعداد الصفائح القاعدي	٥.٩±١١.٤		٦.١±١٥.١		—	$\beta ٠.٠٩$

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

٢-١٤-٣- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٦ أشهر من العلاج

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الشاملة بعد ٦ أشهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ٢٠٪ ومتوسط تعداد الصفائح قبل تطبيق العلاج بـ Rituximab ١١ ألف/ميكرو لتر بنسبة ٣٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٣).

الجدول (٢-٣٣): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ٦ أشهر من العلاج.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الشاملة n°=9		الاستجابة الشاملة n°=21			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٠٢	—	*٠.٠١	%٢٢.٢	٢	%٤٧.٦	١٠	الذكور	الجنس
β٠.٠٩	—		%٧٧.٨	٧	%٥٢.٤	١١	الإناث	
β٠.٠١	٢٠	+٠.٠٠١	٢.١±٥.٤		٢.٦±٩.٢		العمر	
β٠.٠١	—	*٠.٠٠٣	%٨٨.٩	٨	%٤٧.٦	١٠	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٠٥	٢٠		%١١.١	١	%٥٢.٤	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.٠٩	—	*٠.٠٩	%٢٢.٢	٨	%٢٣.٨	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.٠٧	—		%٧٧.٨	٧	%٧٦.٢	١٦	مزمّن	
β٠.٠٦	—	+٠.٠٠٣	٩.٣±٢٤.٦		٧.٥±١٨		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٠٢	٣٠	+٠.٠٠٨	٥.٦±١٧.٢		٥.٥±١١		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الكاملة بعد ٦ أشهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ٢٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٤).

الجدول (٢-٣٤): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ٦ أشهر من العلاج.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الكاملة n°=13		الاستجابة الكاملة n°=17			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٥	—	*٠.٥	%٤٦.٢	٦	%٣٥.٣	٦	الذكور	الجنس
β٠.٥	—		%٥٣.٨	٧	%٦٤.٧	١١	الإناث	
β٠.٠٠٣	٢٠	+٠.٠٠١	١.٨±٥.٦		٢.٣±١.٠		العمر	
β٠.٣	—	*٠.٠٠٢	%٩٢.٣	١٢	%٣٥.٣	٦	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٠٠٨	٢٠		%٧.٧	١	%٦٤.٧	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.٣	—	*٠.٣	%١٥.٤	٢	%٢٩.٤	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.٣	—		%٨٤.٦	١١	%٧٠.٦	١٢	مزمن	
β٠.٠٨	—	+٠.٠٧	٨±٢٣.٢		٨.٣±١٧.٦		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٠٩	—	+٠.٠٦	٥.٨±١٥		٦±١١.٢		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

٢-١٤-٤ - العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الشاملة بعد ١٢ شهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ٤٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٥).

الجدول (٢-٣٥): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ١٢ شهر من العلاج.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الشاملة n°=14		الاستجابة الشاملة n°=16			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٣	—	*٠.٣	%٥٠	٧	%٣١.٣	٥	الذكور	الجنس
β٠.٣	—		%٥٠	٧	%٦٨.٨	١١	الإناث	
β٠.٠٠٣	٤٠	+٠.٠٠١	١.٧±٥.٧		٢±١٠		العمر	
β٠.٧	—	*٠.٠٠١	%٩٢.٩	١٣	%٣١.٣	٥	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٠٠٤	٤٠		%٧.١	١	%٦٨.٨	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.٩	—	*٠.٢	%١٤.٣	٢	%٣١.٣	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.٩	—		%٨٥.٧	١٢	%٦٨.٨	١١	مزمن	
β٠.١	—	+٠.١	٧.٨±٢٢.٨		٨.٦±١٧.٦		مدة الإصابة بـ ITP	

تعداد الصفائح القاعدي	6 ± 11.6	6.2 ± 14.2	+0.1	-	$\beta 0.2$
-----------------------	--------------	----------------	------	---	-------------

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الكاملة بعد ١٢ شهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ١٥٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٦).

الجدول (٢-٣٦): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ١٢ شهر من العلاج.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الكاملة n°=16		الاستجابة الكاملة n°=14			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٠٦	—	*٠.٠٠٥	%٥٦.٣	٩	%٢١.٤	٣	الذكور	الجنس
β٠.٠٦	—		%٤٣.٧	٧	%٧٨.٦	١١	الإناث	
β٠.٠٠٤	١٥	+٠.٠٠١	١.٦±٥.٨		١.٧±١٠.٧		العمر	
β٠.٠٦	—	*٠.٠٠١	%٩٣.٨	١٥	%٢١.٤	٣	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٠٠١	١٥		%٦.٢	١	%٧٨.٦	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.١	—	*٠.١	%١٢.٥	٢	%٣٥.٧	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.١	—		%٨٧.٥	١٤	%٦٤.٣	٩	مزمّن	
β٠.١	—	+٠.١	٧.٧±٢٢.٢		٨.٩±١٧.٥		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٦	—	+٠.٦	٦.٤±١٣.٤		٦±١٢.٣		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

٢-١٤-5- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الشاملة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ٣٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٧).

الجدول (٢-٣٧): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ٢٤ شهر من العلاج.

P-Value	OR	P-Value	عدم حدوث الاستجابة الشاملة n°=16	الاستجابة الشاملة n°=14
---------	----	---------	-------------------------------------	----------------------------

			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
$\beta_{0.06}$	—	$*_{0.005}$	%٥٦.٣	٩	%٢١.٤	٣	الذكور	الجنس
$\beta_{0.06}$	—		%٤٣.٨	٧	%٧٨.٦	١١	الإناث	
$\beta_{0.001}$	٣٠	$+_{0.001}$	١.٦±٥.٨		١.٧±١٠.٧		العمر	
$\beta_{0.1}$	—	$*_{0.001}$	%٩٣.٨	١٥	%٢١.٤	٣	أصغر من ٨ سنوات	العمر
$\beta_{0.001}$	٣٠		%٦.٣	١	%٧٨.٦	١١	أكبر من ٨ سنوات	
$\beta_{0.1}$	—	$*_{0.1}$	%١٢.٥	٢	%٣٥.٧	٥	مستمر	مرحلة ITP
$\beta_{0.1}$	—		%٨٧.٥	١٤	%٦٤.٣	٩	مزمّن	
$\beta_{0.1}$	—	$+_{0.1}$	٧.٧±٢٢.٢		٨.٩±١٧.٥		مدة الإصابة بـ ITP	
$\beta_{0.6}$	—	$+_{0.6}$	٦.٤±١٣.٤		٦±١٢.٣		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الكاملة بعد ٢٤ شهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ١٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٨).

الجدول (٢-٣٨): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ٢٤ شهر من العلاج.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الكاملة n°=1٧		الاستجابة الكاملة n°=13			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٠٦	—	*٠.٠٠١	%٥٨.٨	١٠	%١٥.٤	٢	الذكور	الجنس
β٠.٠٦	—		%٤١.٢	٧	%٨٤.٦	١١	الإناث	
β٠.٠٠٤	١٠	+٠.٠٠١	١.٦±٥.٨		١.٤±١١		العمر	
β٠.١	—	*٠.٠٠١	%٩٤.١	١٦	%١٥.٤	٢	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٠٠١	١٠		%٥.٩	١	%٨٤.٦	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.١	—	*٠.٠٠٨	%١١.٨	٢	%٣٨.٥	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.١	—		%٨٨.٢	١٥	%٦١.٥	٨	مزمّن	
β٠.١	—	+٠.٠٢	٨.٢±٢٣		٧.٥±١٦		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٦	—	+٠.٠٩	٦.٥±١٣		٦±١٣		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

٢-١٤-٦- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج

ترافق العمر الأكبر من ٨ سنوات مع حدوث الاستجابة الشاملة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ٢٠٪ والإناث بنسبة ١٥٪ ومتوسط مدة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي ١٥ شهر بنسبة ٢٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٣٩).

الجدول (٢-٣٩): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة بعد ٣٦ شهر من العلاج.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الشاملة n°=18		الاستجابة الشاملة n°=12			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٠٠٦	—	*٠.٠٠٠٤	٪٦١	١١	٪٨.٣	١	الذكور	الجنس
β٠.٠٠١	١٥		٪٣٩	٧	٪٩١.٧	١١	الإناث	
β٠.٠٠٣	٢٠	+٠.٠٠٠١	١.٦±٦		١.٢±١١.٢		العمر	
β٠.٠٠٦	—	*٠.٠٠٠١	٪٩٤.٤	١٧	٪٨.٣	١	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٠٠٠١	٢٠		٪٥.٦	١	٪٩١.٧	١١	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.٠٠٦	—	*٠.٠٠٠٥	٪١١.١	٢	٪٤١.٧	٥	مستمر	مرحلة ITP
β٠.٠٠٦	—		٪٨٨.٩	١٦	٪٥٨.٣	٧	مزمّن	
β٠.٠٠١	٢٠	+٠.٠٠٠٧	٨.١±٢٣.٤		٦.٥±١٥		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٠٠٦	—	+٠.٠٠٧	٦.٥±١٣.٣		٥.٧±١٢.٣		تعداد الصفيحات القاعدي	

*Chi-Square Test, ^β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

ترافقت إصابة الإناث مع حدوث الاستجابة الكاملة بعد ٣٦ شهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة ٢٠٪ ومتوسط مدة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي ١٥ شهر بنسبة ٢٠٪ وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤٠).

الجدول (٢-٤٠): العوامل المؤثرة على الاستجابة الكاملة بعد ٣٦ شهر من العلاج.

P-Value	OR	P-Value	عدم حدوث الاستجابة الكاملة n°=19		الاستجابة الكاملة n°=11			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٠٢	—	*٠.٠٠٠١	%٥٧.٩	١١	%٩.١	١	الذكور	الجنس
β٠.٠٠٢	١٠		%٤٢.١	٨	%٩٠.٩	١٠	الإناث	
β٠.٠٩	—	+٠.٠٠٠١	١.٧±٦.١		١±١١.٤		العمر	
β٠.٠٩	—	*٠.٠٠٠١	%٩٤.٧	١٨	.	.	أصغر من ٨ سنوات	العمر

٨ أكبر من سنوات	١١	%١٠٠	١	%٥.٣	—	٠.٩β
مرحلة ITP	٤	%٣٦.٤	٣	%١٥.٨	—	٠.٢β
	٧	%٦٣.٦	١٦	%٨٤.٢	—	٠.٢β
مدة الإصابة بـ ITP		٦.٤±١٥.٦		٨.٦±٢٢.٦		٠.٠٣+٠.٣β
تعداد الصفائح القاعدي		٦±١٢		٦.٣±١٣.٤		٠.٦+٠.٦β

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

٢-١٤-٧- العوامل المؤثرة على الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج

ترافقت إصابة الإناث مع حدوث الاستجابة الكاملة بعد ٤٨ شهر من العلاج بـ Rituximab بنسبة

١٥% وذلك بدلالة $P\text{-Value} \leq 0.05$ كما يوضح الجدول (٢-٤١).

الجدول (٢-٤١): العوامل المؤثرة على الاستجابة الشاملة والكاملة بعد ٤٨ شهر من العلاج.

P- Value	OR	P- Value	عدم حدوث الاستجابة الشاملة والكاملة n°=21		الاستجابة الشاملة والكاملة n°=9			
			النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
β٠.٢	—	*٠.٠٣	%٥٢.٤	١١	%١١.١	١	الذكور	الجنس
β٠.٠٥	١٥		%٤٧.٦	١٠	%٨٨.٩	٨	الإناث	
β٠.٠٦	—	+٠.٠٠١	٢.١±٦.٥		١±١١.٦		العمر	
β٠.٩	—	*٠.٠٠١	%٨٥.٧	١٨	%٠	٠	أصغر من ٨ سنوات	العمر
β٠.٩	—		%١٤.٣	٣	%١٠٠	٩	أكبر من ٨ سنوات	
β٠.٩	—	*٠.٠٩	%٢٣.٨	٥	%٢٢.٢	٢	مستمر	مرحلة ITP
β٠.٩	—		%٧٦.٢	١٦	%٧٧.٨	٧	مزمّن	
β٠.٢	—	+٠.٠٢	٩.٤±٢١		٥.٥±١٧.٤		مدة الإصابة بـ ITP	
β٠.٩	—	+٠.٠٨	٦.٢±١٣		٦.٤±١٢.٧		تعداد الصفائح القاعدي	

*Chi-Square Test, β Binary Logistic Regression, +Mann-Whitney Test

الفصل الثالث

المناقشة

خضع ٣٠ طفلاً للعلاج بـ Rituximab في الفترة الزمنية الممتدة من ٢٠٢٠/١/١ إلى ٢٠٢٣/١٢/٣١ من شعبة وعيادة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق. خضع جميع الأطفال إلى العلاج بالجرعة المعيارية من Rituximab ٣٧٥ ملغ/م^٢ أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع وفقاً للبروتوكول العلاجي المتبع في مستشفى الأطفال بما يوافق الدراسات العالمية وخاصة دراسة Wang et al. (٣٣) و Taube et al. (٣٦) و Bennett et al. (٣٤) و Parodi et al. (٣٨) و Patel et al. (٣٧) و Matsubara et al. (٨٢) لكن يختلف عن دراسة Oved et al. (٧٧) التي شاركت الجرعة المعيارية من Rituximab مع الديكساميثازون.

ضمت الدراسة ٣٠ طفلاً مصاباً بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن و المستمر بقيمة أعلى من دراسة Wang et al. و Taube et al. و Matsubara et al. لكن بقيمة أقل من دراسة Bennett et al. و Parodi et al. و Patel et al. و Grace et al. (٨١).

تقارب متوسط العمر في الدراسة مع الدراسات العالمية كما تقارب معدل الإناث ومرحلة الإصابة بنقص الصفيحات المناعي الذاتي مع الدراسات العالمية.

وجدت الدراسة أن تطبيق Rituximab لدى الأطفال ترافق مع معدل استجابة باكرة مرتفع وصل إلى ٩٠٪، ومعدل استجابة بدئي ٧٦.٧٪ بقيمة متقاربة مع دراسة Wang et al. وأعلى من باقي الدراسات.

كما بلغ معدل الاستجابة بعد ١٢ شهر من العلاج ٥٣.٤٪ بقيمة أعلى من دراسة Bennett et al. و Parodi et al. و Matsubara et al. ، ومعدل الاستجابة بعد ٢٤ شهر من العلاج ٤٦.٧٪ بقيمة أعلى من دراسة Matsubara et al. ، ومعدل الاستجابة بعد ٣٦ شهر من العلاج ٤٠٪ بقيمة أقل من دراسة Parodi et al. ، ومعدل الاستجابة بعد ٤٨ شهر من العلاج ٣٠٪ بقيمة أعلى من دراسة Patel et al. و Matsubara et al. و Oved et al.

وجدت الدراسة وجود علاقة بين الاستجابة البكرة والبدئية مع العمر الأكبر من ٨ سنوات بالإضافة إلى وجود علاقة بين الاستجابة طويلة الأمد لفترة زمنية تصل حتى ٤٨ شهر مع الإناث.

كل ذلك يدعم تطبيق Rituximab لدى الإناث الأكبر من ٨ سنوات مما يحقق استجابة باكرة وطويلة الأمد بعد تطبيق بروتوكول علاجي يستمر لشهر واحد فقط ما يضمن التزام الأهل والطفل بالعلاج. لكن على الرغم من ارتفاع معدل الاستجابة إلى أن معدل النكس مرتفع يصل حتى ٤٦.٧٪ مما يدعو إلى مزيد من الدراسات التي تقوم بإمكانية المشاركة الدوائية مع أدوية أخرى تضمن معدل استجابة أعلى.

تتوجه البروتوكولات الحديثة إلى علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن بـ Rituximab عوضاً عن استئصال الطحال لما يحمله استئصال الطحال من خطر الانتانات خاصة الجراثيم غير المحفوظة كالرئويات والمستدميات النزفية والنييسريا السحائية بالإضافة إلى خطر حدوث الخثار والتوتر الرئوي.

وجدت الدراسة الكورية أن معدل الاستجابة الكاملة بعد شهر من استئصال الطحال ٧٧.٨٪ بقيمة أعلى من نتائج دراستنا حيث بلغ معدل الاستجابة الكاملة بعد شهر من العلاج ٦٠٪. كما وجدت الدراسة الكورية ارتفاع معدل الاستجابة طويلة الأمد ٥٠٪ بقيمة أعلى من دراستنا ٣٠٪، إلا أن معدل النكس في دراستنا ٤٦.٧٪ أقل من معدل النكس في الدراسة الكورية ٥٠٪. كل ذلك يؤكد دور Rituximab في علاج نقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن لدى الأطفال وإمكانية اعتماده كعلاج بديل عن استئصال الطحال، لكن يبقى من الصعب تحديد من ومتى يتم تطبيق Rituximab.

الفصل الرابع

الاستنتاجات والتوصيات

٤-١ - الاستنتاج

أثبتت الدراسة إلى ارتفاع معدل الاستجابة الباكرة وطويلة الأمد على تطبيق العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن، حيث ارتفع معدل حدوث الاستجابة لدى الإناث الأكبر من ٨ سنوات.

٤-٢ - صعوبات البحث

تتوعدت الصعوبات التي واجهت الدراسة منها صعوبة متابعة جميع الحالات وعدم توفر التحاليل المخبرية بشكل مستمر والانقطاع المتكرر لـ Rituximab من صيدلية مشفى الأطفال.

٤-٣ - التوصيات والمقترحات

١. ضرورة تطبيق العلاج بـ Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المزمن و المستمر وخاصة الإناث الأكبر من ٨ سنوات كعلاج بديل لاستئصال الطحال.
٢. إجراء المزيد من الدراسات التي تدرس إمكانية المشاركة الدوائية مع أدوية أخرى تضمن معدل استجابة أعلى.
٣. إقامة دورات توعية عن نقص الصفيحات المناعي الذاتي.

٤-٤ - موجز

ألقت هذه الدراسة الضوء على دور Rituximab لدى الأطفال المصابين بنقص الصفيحات المناعي الذاتي المستمر والمزمن مما يساهم في خفض معدل حدوث النكس وزيادة معدل الشفاء وبالتالي تحسين الإنذار ونوعية الحياة.

المراجع

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
2. JIE YANG, JIANFENG LUAN, YANFEI SHEN, BAOAN CHEN. (2020). Developments in the production of platelets from stem cells (Review). *Molecular Medicine Reports*. 1791-3004.
3. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 2013; 121:4457.
4. Donato H, Picón A, Martinez M, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:491.
5. Kim TO, Flanagan JM, Habibi A, et al. Genetic variants in toll-like receptor 4 are associated with lack of steroid-responsiveness in pediatric ITP patients. *Am J Hematol* 2020; 95:395.
6. Ma J, Fu L, Gu H, et al. Screening for Genetic Mutations for the Early Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency in Children With Refractory Immune Thrombocytopenia: A Retrospective Data Analysis From a Tertiary Children's Center. *Front Pediatr* 2020; 8:595135.
7. Stuart H. Orkin. David E. Fisher. David Ginsburg. A. Thomas Look. Samuel E. Lux. David G. Nathan. (2015). Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8th edition. United States. Elsevier Saunders. P.1443-1451.
8. Kliegman RM, Geme ST, Blum NJ, Shan SS, Tasker RC, Wilson KM. (2019). Nelson textbook of pediatrics. 21th edition. Santa Barbara, California. RICHARD E. BEHRMAN. P.916.
9. Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM, et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematol* 2018; 93:882.
10. Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:208.
11. Neunert C, Despotovic J, Haley K, et al. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1407.
12. Oved JH, Lee CSY, Bussel JB. Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone. *J Pediatr* 2017; 191:225.
13. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1649.

14. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2:e315.
١٥. Committee for Medicinal Products for Human Use, EMA. Nplate (romiplostim): Summary of opinion (post authorisation). Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/smop/c_hmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-nplate_en.pdf.
١٦. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388:45.
١٧. Bhatt NS, Bhatt P, Donda K, et al. Temporal trends of splenectomy in pediatric hospitalizations with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65:e27072.
١٨. Wood JH, Partrick DA, Hays T, Ziegler MM. Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Surg* 2010; 45:140.
١٩. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999; 105:871.
٢٠. Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115:29.
21. Onel K, Bussel JB. Adverse effects of estrogen therapy in a subset of women with ITP. *J Thromb Haemost* 2004; 2:670.
22. Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, et al. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr* 2012; 101:761.
23. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:757.
24. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–2393.
25. Lee EJ, Kueck B. Rituxan in the treatment of cold agglutinin disease. *Blood*. 1998;92(9):3490-3491.
26. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med*. 2015;21(1):47-54.
27. Shvidel L, Klepfish A, Berrebi A. Successful treatment with rituximab for relapsing immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*. 2001;67(3):213- 214.
28. Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology*. 2000;55(7): 1062-1063.

29. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98(4):952-957.
30. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008;112(4):999-1004
31. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33.
32. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013;88(10):858-861.
33. Zaja F, Vianelli N, Battista M, et al. Earlier administration of rituximab allows higher rate of long-lasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. *Exp Hematol*. 2006;34(5):571-572.
34. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura : long-term follow-up results. *Eur J Haematol*. 2008;81(3):165-169.
35. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008;112(4):999-1004.
36. Cervinek L, Cerna O, Caniga M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol*. 2012;96(5):594- 599.
37. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119(25):5989-5995.
38. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(6):1356-1362.
39. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013;88(10):858-861.
40. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014;124(22):3228-3236.

41. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385 (9978):1653-1661.
42. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol*. 2017;98(4):371-377
43. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):329-334
44. Gracie C, Zaidi A, Doobaree U, et al. Comparison of standard and low-dose rituximab in primary immune thrombocytopenia (ITP): data from the UK ITP registry. *EHA Abstr*. 2018
45. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33
46. Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multicentre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol*. 2014;167(2):243-251
47. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Longterm follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;87 (9):886-889
48. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014;99(7):1264-1271
49. Chapin J, Lee CS, Zhang H, et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab–dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. (2016);91(9):907- 911
50. Neunert, C, Terrell, D.R, Arnold, D.M, Buchanan, G, Cines, D.B, Cooper, Grace, R.F, et al. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 3829–3866.
51. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121(11): 1976-1981
52. Choi PY, Roncolato F, Badoux X, et al. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). *Blood*. 2015;126(4):500- 503
53. Li Y, Wang YY, Fei HR, Wang L, Yuan CL. Efficacy of low-dose rituximab in combination with recombinant human thrombopoietin in treating ITP. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(9):1583-1588

54. Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroidresistant or relapsed ITP. *Blood*. 2015;125(10):1541-1547
55. Gómez-Almaguer D, Colugna-Pedraza PR, Gómez-De León A, et al. Eltrombopag, lowdose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopaenia. *Br J Haematol*. 2019;184(2):288-290
56. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115 (14):2755-2762
57. Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: three different regimens. *Am J Hematol*. 2009;84 (10):661-665
58. Rai MP, Lee E, Bussel JB. Rituximab (Ritux) Maintenance infusions in immune thrombocytopenia (ITP) to prolong remission following relapse after initial ritux induction but responded to a second course. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):3753
59. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):613-620
60. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2007;110(8):2924-2930
61. Audia S, Samson M, Mahévas M, et al. Preferential splenic CD8+T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122(14):2477-2486
62. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*. 2010;116(22):4639-4645
63. Audia S, Samson M, Janikashvili N, et al. Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(16):4394-43400
64. Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, et al. Rituximab-induced serum sickness: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):334-340
65. Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* (2004);83(4):254- 263
66. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*. 2011;155(4):498-508

67. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):e75-81
68. Nazi I, Kelton JG, Larché M, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;122(11):1946-1953
69. Cho CH, Hwang WL, Cheng SB, Lee TY, Teng CL. Hepatitis B reactivation induced by rituximab maintenance therapy for lymphoma. *Ann Hematol.* 2011;90(1):111-112
70. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and monoclonal antibodies: a review. *Cancer Control.* 2017;24(4):1073274817729901
71. Moore DC. Drug-Induced Neutropenia: A focus on rituximab-induced late-onset neutropenia. *P T.* 2016;41(12):765-768
72. Van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1064-1069
73. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr.* 2005;146(2):217-221
74. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1 / 2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2006;107(7):2639-2642
75. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia : a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(5):e36698
76. Taube T, Schmid H, Reinhard H, von Stackelberg A, Overberg US. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica.* 2005;90(2):281-283
77. Oved JH, Lee CSY, Bussel JB. Treatment of children with persistent and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: 4 infusions of rituximab and three 4-day cycles of dexamethasone. *J Pediatr.* 2017;191:225-231
78. Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Longterm follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP : identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol.* 2009;144 (4):552-558.
79. Jie Ma, Lingling Fu, Zhengping Chen, Hao Gu, Jingyao Ma, Runhui Wu. (2020). High-dose dexamethasone as a replacement for traditional prednisone as the first-line treatment in children with previously untreated primary immune thrombocytopenia: a prospective, randomized single-center study. *International Journal of Hematology.* 112(6):773-779
80. Elisa Lucchini, Francesco Zaja, James Bussel. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica* 2019 Volume 104(6):1124-1135

- 81.** Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK, et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):221-225
- 82.** Matsubara K, Takahashi Y, Hayakawa A, et al. Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. *Int J Hematol*. 2014;99(4):429-436
- 83.** Dong Jin Kim, Jae Hee Chung. Long-term results of laparoscopic splenectomy in pediatric chronic immune thrombocytopenic purpura. *Annals of Surgical Treatment and Research*. pISSN 2288-6575 • eISSN 2288-6796.

Abstract

Background: The use of rituximab for the treatment of immune thrombocytopenia led to up to 60% response rates making it the main alternative to splenectomy.

Objective: This study aimed to investigate the role of Rituximab in The treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children.

Materials and Methods: A retropective cohort study was conducted on 30 children from the hematology and oncology department at The Children's Hospital of Damascus University between 01/01/2020 and 31/12/2023.

Results: There were 18 females (60%) and 12 males (40%) with mean age 8.1 ± 3 years. There were 23 patients (76.7%) with chronic ITP and 7 patients (23.3%) with persistent ITP. After 1 week OR was 90% and CR was 70%. After 1 month OR was 76.7% and CR was 60%. After 6 months OR was 70% and CR was 56.7%. After 12 months OR was 53.4% and CR was 46.7%. After 24 months OR was 46.7% and CR was 43.3%. After 36 months OR was 40% and CR was 36.7%. After 48 months OR was 30% and CR was 30%. Relapse rate was 46.7% and mean free-relapse 23.7 ± 18 months.

Early and initial response was related to age older than 8 years (OR 20) and long term response was related to females (OR 15)

Conclusion: Rituximab had high early and long term response rate in children with ITP in particular female older than 8 years old.

Key words: Chronic ITP, Persistent ITP, Pediatrics, Rituximab.

**Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics**



**The Role of Rituximab in The Treatment of
Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia
in Children.**

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in
Pediatrics**

By: dr. Walaa Muhammad Hosho

**Supervisor
PhD. M.D. Othman Hamdan
Faculty of Medicine
Damascus University**

**Head Department
PhD. M.D. Samir Bakle
Faculty of Medicine
Damascus University**

Damascus 2024-2025