



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

الجرعات العالية من الديكساميثازون في علاج فرطية نقص الصفيحات المناعي الحادة عند  
الأطفال

## High Dose Dexamethasone In Treatment Of Acute Immune Thrombocytopenia Purpura In Children

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في أمراض الدم والأورام عند الأطفال  
أعد في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

برئاسة:

الأستاذة الدكتورة

لينا خوري

بإشراف:

الأستاذ الدكتور

عثمان حمدان

إعداد طالبة الدراسات العليا:

براءه نادر خلوف

# الإهداء:

إلى من أحمل اسمه تاجاً فوق رأسي

إلى رمز الرجولة والثبات والعطاء..... إلى مثلي الأعلى الذي استمد منه القوة

إلى من كانت عيونه لنا راعية..... وكلماته طريق خطأ واعيّة

إلى من أطمح أن تعلو قامتي لتصبح جديرة بالانحناء له

أبي الغالي

وأعشق عمري لأنني إذا متُّ أحجل من دمع أُمي

إلى من علمتني قيمة العمل وعظمة العلم..... إلى من ذلت كل عذباتي بصبرها

إلى التي تأخذ الحياة معناها بدفء عينيها

إلى كل العظمة في هذه الحياة..... إلى كل الحياة

أُمي الحبيبة

إلى من لاتسعد الروح إلا بوجودها ..... ولاتكمل الفرحة إلا بفرحتها

إلى نعمة الحب وقيثارة الغزل..... أختي وتوأم روحي

إلى تلك الزهور الجميلة التي زرعها الله في دربي لتملأ سمائي بشذاها

من أرى في عيونهم بسمة الحاضر و أمل المستقبل

بلسم & ميلاد (ليان - جنان - يوسف)

إلى العيون الجميلة التي يملؤها الإصرار..... إلى ابتسامة الأمل التي تنير عتمة الزمان

أرى فيك الطموح لتصل بسفينتك إلى مستقبل يملؤه الحب والأمان

أخي الغالي علي

إلى عبق الياسمين الذي يعطر حياتي

إلى لوحة الجمال ومعزوفة الفرح

إلى الفراشة التي تزين بيتنا بجمالها و دلعها

عبير

إلى أبجديتي وصفاء أيامي

إلى حبيبي وحاضن أحلامي

إلى الفياء الذي يغمرني في حرقه الدنيا... إلى الميناء الأول والأخير

نبض قلبي ... شريك العمر... رفيق الروح

زوجي محمد

إنّ المحبة متى اتسعت يصعب التعبير عنها بالكلمات

عائلتي الثانية..... الأرواح الطيبة النقية

إلى من بوجودهم أنسى هموم الحياة

عائلة زوجي

سرنا على الدرب سوية..... خططنا بأيدينا كلماته معاً

في خمس سنوات وحدتنا الهموم كما وحدتنا الآمال

أنتم وحدكم ذاكرة كاملة..... بالألم والحزن..... بالأمل والفرح

زملائي وأصدقائي

إلى كل من لي مكانة في قلبه..... إلى كل من رسم ضحكة على وجهي

إلى كل شخصٍ تمنى يوماً أن يُهدى له هذا العمل.....

## كلمة شكر وتقدير

عندما يبدأ الدرب وتتهادى ملامح الأفق على مد النظر، يقف المرء يرنو بعينه للمستقبل، ويحتوي بأجفانه سنين خلت، ينحني ليقطف من مروج المحبة زهوراً يهديها لمن يحب.

فلا يسعني في نهاية هذه الرحلة إلا أن أتقدم بجزيل الشكر إلى كل من قاد مراكبنا نحو النور.....

إلى الأيدي البيضاء التي امتدت لنا وحملتني وزملائي برفقٍ وأمان في هذا البحر الواسع.....

إلى كل من عمل بإخلاص وضمير من أساتذتنا الأكارم، الذين كانوا العون والدليل في اجتياز هذه السنوات الصعبة.....

شكرنا ومحبتنا لهم، وإنّ الكلمات لتعجز عن إيفاء عظيم عطائهم.

وأخصُّ بالشكر الأستاذ الدكتور عثمان حمدان الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث،

سائلة المولى أن يبارك له في علمه وعمله.

كما أشكر كل من مدّ لي يد العون والمساعدة لإتمام هذه الرسالة.....

## جدول المحتويات

|      |                                                            |  |
|------|------------------------------------------------------------|--|
| VII  | قائمة الأشكال                                              |  |
| VIII | قائمة الجداول                                              |  |
| 1    | 1- الدراسة النظرية                                         |  |
| 2    | 1-1 الصفائح الدموية                                        |  |
| 2    | 2-1 الشكل والبنية الدقيقة للصفائح                          |  |
| 4    | 3-1 تطور الصفائح خلال المرحلة الجنينية وعند حديثي الولادة: |  |
| 6    | 4-1 وظيفة الصفائح في الإرقاء Hemostasis :                  |  |
| 8    | 2- نقص الصفائح المناعي عند الأطفال                         |  |
| 9    | 1-2 Immune Thrombocytopenia (ITP):                         |  |
| 9    | 1-1-2 التعريف                                              |  |
| 9    | 2-1-2 الوبائيات                                            |  |
| 9    | 3-1-2 لمحة تاريخية                                         |  |
| 10   | 4-1-2 تعاريف ومصطلحات                                      |  |
| 14   | 2-2 التشخيص والاستقصاءات                                   |  |
| 14   | 1-2-2 القصة المرضية (History)                              |  |
| 15   | 2-2-2 المظاهر والأعراض                                     |  |
| 16   | 3-2-2 الفحص السريري                                        |  |
| 16   | 4-2-2 التشخيص                                              |  |
| 16   | 5-2-2 الاستقصاءات المبدئية للتشخيص                         |  |
| 17   | 6-2-2 استقصاءات أخرى في حال الشك بالتشخيص                  |  |
| 18   | 7-2-2 الآلية المرضية                                       |  |
| 24   | 8-2-2 الدراسة الوراثية                                     |  |
| 25   | 9-2-2 الإنذار                                              |  |
| 25   | 10-2-2 التدبير والمعالجة                                   |  |
| 26   | 11-2-2 توصيات ASH لعام 2019                                |  |
| 27   | 3-2 الأدوية المستخدمة في العلاج                            |  |
| 27   | 1-3-2 الستيروئيدات القشرية (البريدنيزولون، الديكساميثازون) |  |
| 29   | 2-3-2 الغلوبولينات المناعية الوريدية IVIG                  |  |
| 30   | 3-3-2 Anti-D immunoglobulin                                |  |
| 31   | 4-3-2 استئصال الطحال                                       |  |
| 32   | 5-3-2 الريتوكسيماب Rituximab                               |  |
| 33   | 6-3-2 Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs)           |  |
| 35   | 7-3-2 تدبير النزوف المهددة للحياة                          |  |
| 35   | 8-3-2 معالجات أخرى                                         |  |

|    |                 |                           |
|----|-----------------|---------------------------|
| 38 | Novel Therapies | 9-3-2 العلاجات الجديدة    |
| 39 |                 | الدراسة العملية           |
| 40 |                 | 1-3 أهمية وخلفية الدراسة  |
| 40 |                 | 1-1-3 هدف الدراسة         |
| 40 |                 | 2-1-3 مكان وزمان الدراسة  |
| 41 |                 | 3-1-3 تصميم الدراسة       |
| 41 |                 | 4-1-3 مجموعة الدراسة      |
| 42 |                 | 5-1-3 طريقة الدراسة       |
| 47 |                 | 2-3 التحليل الإحصائي      |
| 47 |                 | 3-3 عرض النتائج والمناقشة |
| 76 |                 | 4-3 الاستنتاجات           |
| 78 |                 | المراجع                   |

## قائمة الأشكال

|    |                                                                                          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  | الشكل 1-1                                                                                |
| 7  | الشكل 1-2                                                                                |
| 19 | الشكل 2-1                                                                                |
| 20 | الشكل 2-2                                                                                |
| 23 | الشكل 2-3                                                                                |
| 38 | الشكل 2-4                                                                                |
| 47 | الشكل 3-1: المخطط التكراري لتوزع المرضى حسب الجنس                                        |
| 51 | الشكل 23-: المخطط التكراري لتوزع المرضى حسب العمر ضمن الدراسات الثلاثة                   |
| 54 | الشكل 3-3: المخطط التكراري للإصابات السابقة للمرض                                        |
| 55 | الشكل 3-4: المخطط التكراري للتظاهرات الدموية                                             |
| 57 | الشكل 3-5: المخطط التكراري لتعداد الصفائح بعد تطبيق الحلقة الأولى                        |
| 58 | الشكل 3-6: المخطط التكراري لتعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الثانية                       |
| 59 | الشكل 3-7: المخطط التكراري لتعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الثالثة                       |
| 60 | الشكل 3-8: المخطط التكراري لتعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الرابعة                       |
| 61 | الشكل 3-9: المخطط التكراري لتعداد الصفائح في نهاية الحلقة الرابعة                        |
| 62 | الشكل 3-10: المخطط التكراري لسرعة رفع تعداد الصفائح                                      |
| 65 | الشكل 3-11: المخطط التكراري للاستجابة النهائية للعلاج                                    |
| 69 | الشكل 3-12: المخطط التكراري للاستجابة النهائية للعلاج حسب العمر                          |
| 69 | الشكل 3-13: المخطط التكراري للاستجابة النهائية للعلاج حسب الجنس                          |
| 71 | الشكل 3-14: المخطط التكراري للفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والاستجابة التامة أو الجزئية |
| 73 | الشكل 3-15: المخطط التكراري للاستجابة حسب تصنيف ASH لعام 2019                            |

## قائمة الجداول

|    |                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|
| 5  | الجدول 1-1                                                                  |
| 11 | الجدول 2-1                                                                  |
| 12 | الجدول 2-2                                                                  |
| 13 | الجدول 2-3                                                                  |
| 15 | الجدول 2-4                                                                  |
| 47 | الجدول 3-1: توزيع المرضى حسب الجنس                                          |
| 48 | الجدول 3-2: توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية                   |
| 48 | الجدول 3-3: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية  |
| 49 | الجدول 3-4: توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية                   |
| 49 | الجدول 3-5: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية  |
| 50 | الجدول 3-6: توزيع المرضى حسب الجنس في دراستنا والدراسات السابقة             |
| 50 | الجدول 3-7: توزيع المرضى حسب العمر                                          |
| 51 | الجدول 3-8: توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية                   |
| 51 | الجدول 3-9: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية  |
| 52 | الجدول 3-10: توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية                  |
| 52 | الجدول 3-11: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية |
| 53 | الجدول 3-12: توزيع المرضى حسب العمر                                         |
| 54 | الجدول 3-13: الإصابة السابقة للأعراض الدموية                                |
| 55 | الجدول 3-14: المظاهر الدموية                                                |
| 56 | الجدول 3-15: تعداد الصفائح بعد تطبيق الحلقة الأولى                          |
| 58 | الجدول 3-16: تعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الثانية                         |
| 59 | الجدول 3-17: تعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الثالثة                         |
| 60 | الجدول 3-18: تعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الرابعة                         |
| 61 | الجدول 3-19: تعداد الصفائح في نهاية الحلقة الرابعة                          |
| 62 | الجدول 3-20: سرعة رفع تعداد الصفائح                                         |
| 63 | الجدول 3-21: سرعة رفع تعداد الصفائح                                         |
| 63 | الجدول 3-22: اختبار كاي سكوير لسرعة رفع تعداد الصفائح                       |
| 63 | الجدول 3-23: سرعة رفع تعداد الصفائح                                         |
| 64 | الجدول 3-24: اختبار كاي سكوير لسرعة رفع تعداد الصفائح                       |
| 64 | الجدول 3-25: الاستجابة النهائية للعلاج                                      |
| 65 | الجدول 3-26: الاستجابة النهائية للعلاج                                      |
| 66 | الجدول 3-27: اختبار كاي سكوير للاستجابة النهائية للعلاج                     |
| 66 | الجدول 3-28: الاستجابة النهائية للعلاج                                      |
| 67 | الجدول 3-29: اختبار كاي سكوير للاستجابة النهائية للعلاج                     |
| 68 | الجدول 3-30: الاستجابة النهائية حسب العمر                                   |
| 69 | الجدول 3-31: الاستجابة النهائية للعلاج حسب الجنس                            |
| 70 | الجدول 3-32: الفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والاستجابة التامة أو الجزئية   |
| 72 | الجدول 3-33: دراسة حالات النكس                                              |
| 73 | الجدول 3-34: الاستجابة حسب تصنيف ASH لعام 2019                              |
| 75 | الجدول 3-35: مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسات المقارنة                  |

# الدراسة النظرية

## 1-1- الصفائح الدموية

- عبارة عن أشلاء خلوية غير منواة، قرصية الشكل، صغيرة الحجم، يبلغ تركيزها بالدم المحيطي عند الأسوياء:

$$150 - 300 \times 10^9 / \text{Liter}$$

- كان يعتقد سابقاً أن الصفائح تنشأ من تجزئة هيولى النواءات، إلا أنّ الدراسات الحديثة أظهرت أنه يتم تزويد الصفائح بمكوناتها المختلفة وتجميعها في نهاية استطالات هيولية طويلة من النواءات المتمايزة differentiated megakaryocytes والتي تهاجر بدورها إلى المناطق الغنية بالأوعية الدموية الدقيقة في نقي العظم، وعندما يلامس الوجه اللمعي للغشاء بطانة الأوعية تتحرر الصفائح إلى مجرى الدم وتبقى في الدوران 7 - 10 أيام، قبل أن يتم التخلص منها في الكبد والطحال.
- يتراوح حجم الصفائح الوسطي (MPV) بين 6 - 10 فيمتولتر، وتختلف كثافة وحجم الصفائح الفتية عن الكهلة بسبب تناقص محتواها من الحبيبات وال m-RNA مع تقدم عمرها.
- يبلغ قطر الصفائح الطبيعية وسطياً  $1.5 \mu\text{m}$  وثخانتها  $0.5 - 1 \mu\text{m}$  [1][2].
- يتم تنظيم حجم الصفائح بواسطة العديد من العوامل أثناء تكوينها الحيوي، وأهم هذه العوامل السلسلة الثقيلة للميوزين غير العضلي (MYHIIA) ومعقد GPIb على سطح غشاء الصفائح [3].

## 2-1- الشكل والبنية الدقيقة للصفائح: [4]

يبين الشكل رقم (1-1) البنية الخلوية الدقيقة للصفائح والتي تقسم حسب الوظيفة الفيزيولوجية إلى:

- **الهيكل الخلوي أو المنطقة المحيطة:** تمتلك الصفائح الدموية جهازاً غشائياً عالي التمايز لا يوجد في أي من خلايا الجسم الأخرى، ويؤدي دوراً في المحافظة على الشكل القرصي للصفائح أثناء الراحة، كما يؤدي دوراً في الوظيفة التقلصية للصفائح، ويقسم إلى قسمين:
  - الجهاز القنوي المفتوح (OCS) 1: عبارة عن سلسلة ملتفة من الغشاء الهيولي، تظهر بشكل أنفاق وقنوات عبر كامل الهيولى، وتعمل بمثابة خزان احتياطي للغشاء يتم استدعاؤه عند تفعيل الصفائح ويستطيع زيادة سطحها بنسبة تصل حتى 400%، وبسبب قربه من الحبيبات الداخلية يؤدي دوراً في تحرير محتوى هذه الحبيبات عند تفعيل الصفائح.

- الجهاز القنوي العميق(DTS)2: عبارة عن بقايا الشبكة الهيولية الداخلية الملساء ويتواجد بشكل عشوائي في الهيولى ويحوي تراكيز عالية من الكالسيوم.

- **المنطقة الغروانية: Sol-Gel-Zone أو المنطقة المتوسطة:** تحوي الهيولى الصفيفية والجملة البروتينية التقلصية وهي تحدد شكل الصفيحة.

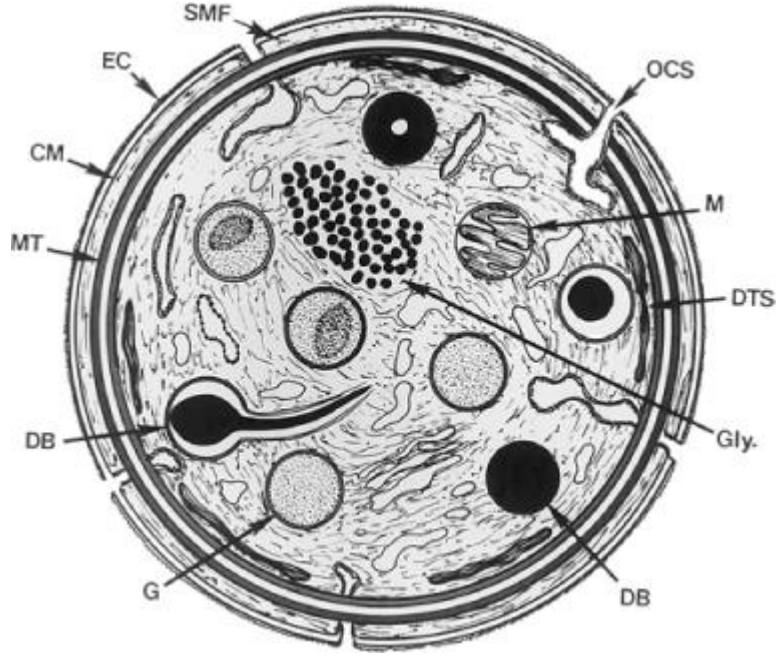
- **المنطقة الحبيبية أو المنطقة المركزية:** وتحوي عدة أنواع من الحبيبات هي: [5]

- الحبيبات  $\alpha$ : تكون ذات كثافة متوسطة وتميل للتوضع في مركز الصفائح وتحوي: thrombospondin, VWF, PF4,  $\beta$ -thromboglobulin, PDGF، بالإضافة إلى مكونات هيولية مثل:

factor V, albumin, fibrinogen, fibronectin, IgG, Gas6 والعديد من السيتوكينات وعوامل النمو مثل bFGF, EGF, TGF $\beta$ , and VEGF

- الحبيبات الكثيفة ( $\delta$ ): وهي أقل تواجداً من الحبيبات ألفا وتحوي: ADP, ATP, 5'-HT, Ca $^{++}$ , polyphosphate

- الليزوزومات: تحوي الخمائر التالية: acid hydrolases, elastase, cathepsins, and other degradative enzymes.



الشكل 1-1 [4]

The diagram summarizes ultrastructural features observed in thin sections of discoid platelets cut in the equatorial plane. Components of the peripheral zone include the exterior coat (EC), trilaminar unit membrane (CM), and submembrane area containing specialized filaments (SMF), which form the wall of the platelet and line channels of the surface-connected open canalicular system (OCS). The matrix of the platelet interior is the sol-gel zone containing actin microfilaments, structural filaments, the circumferential band of microtubules (MT), and glycogen (Gly). Normal elements embedded in the sol-gel zone include mitochondria (M), alpha granules (G), and dense bodies (DB). Collectively, they constitute the organelle zone. The membrane systems include the surface-connected open canalicular system (OCS) and the dense tubular system (DTS), which serve as the platelet sarcoplasmic reticulum.

### 3-1- تطور الصفائح خلال المرحلة الجنينية وعند حديثي الولادة:

- تبدأ النواءات بالظهور في الكبد والطحال في الأسبوع العاشر من الحمل، وتتواجد في نقي العظم في الأسبوع 30 من الحمل.
- تبدأ الصفائح بالظهور في الدوران في الأسبوع 11 من الحمل، وتصل لتركيزها عند البالغ (150 ألف - 300 ألف / ملم<sup>3</sup>) في الأسبوع 18 من الحياة الجنينية. [6]
- وتمر النواءات بمراحل النضج التالية:

| المرحلة | الاسم                     | النواة                          | الحجم    | الحبيبات                                              |
|---------|---------------------------|---------------------------------|----------|-------------------------------------------------------|
| I       | Megakaryoblast            | Compact (lobed)                 | μm 24-6  | تشاهد فقط بالمجهر<br>الالكتروني                       |
| II      | Promegakaryocyte          | Horseshoe                       | μm 30-14 | تبدأ بالازدياد                                        |
| III     | Granular<br>megakaryocyte | Multilobed                      | μm 56-15 | أعداد كبيرة                                           |
| IV      | Mature<br>Megakaryocyte   | Compact but<br>highly lobulated | μm 50-20 | منظمة ضمن الصفائح<br>Organized into<br>platelet field |

الجدول 1-1

- يكون تركيز الترومبوبيوتين (TPO) أعلى حوالي الضعفين خلال الحياة الجنينية مقارنة مع البالغين. [7]
- يكون مستوى السيروتونين وال ADP في الحبيبات الكثيفة عند حديثي الولادة حوالي 50% من قيمته عند البالغين.
- تحوي الصفائح عند حديثي الولادة مستويات طبيعية من مستقبلات GPIb, GPIa, GPIIa, GPIIb/IIIa مع مستويات أقل من مستقبلات P-selectin.
- تكون وظيفة التصاق الصفائح كاستجابة للابنفرين والكولاجين والترومبين وال ADP ضعيفة عند حديثي الولادة وتصبح طبيعية بعمر 2 - 9 أيام، ويعود ذلك لضعف أقية الكالسيوم ونقص فعالية مستقبلات α الادرينرجية.

- تكون وظيفة الالتصاق كاستجابة للـ ristocetin أفضل عند حديثي الولادة مقارنة مع البالغين، وقد يعود السبب لزيادة تركيز عامل VWF لديهم [8]

#### 4-1- وظيفة الصفائح في الإرقاء Hemostasis: [9][10]

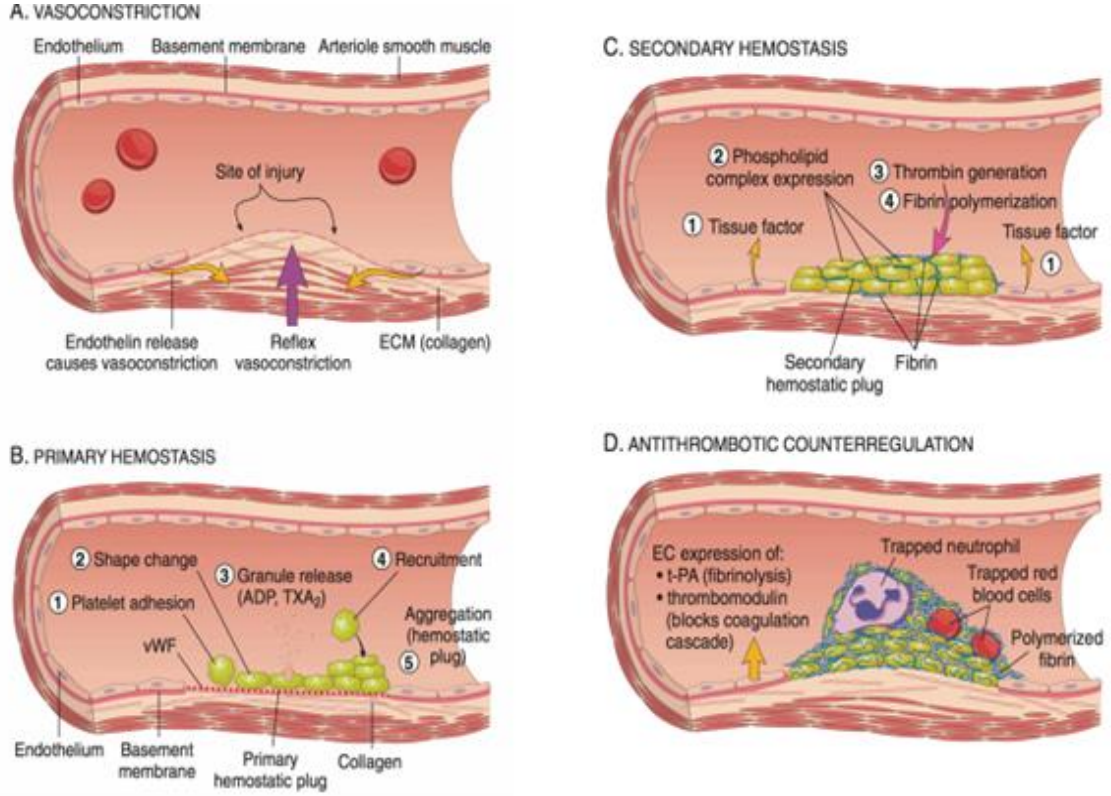
- الإرقاء هو عملية معقدة تعتمد على التفاعل بين الصفائح الدموية، وشلالات تخثر البلازما، والبروتينات الحالة للخرثرة، والأوعية الدموية وعدد من السيتوكينات، وتقسم إلى:

(1) الإرقاء الأولي: (Primary hemostasis): تقلص الأوعية الدموية، تكوين السدادة الصفيفية عند التصاق الصفائح الدموية وتجمعها (العلاقة الأولية).

(2) الإرقاء الثانوي (Secondary hemostasis): تفعيل عوامل التخثر، تشكل وثبات الفيبرين (العلاقة النهائية).

(3) الإرقاء الثالثي (Tertiary hemostasis): حل الخرثرة ويعتمد على تفعيل البلاسمينوجين.

- عندما تحدث الأذية الوعائية تبدأ عملية الإرقاء بتقبض الأوعية المصابة بآلية عصبية انعكاسية وتشنج عضلي موضعي، تقوم بعد ذلك الصفائح بالالتصاق إلى جدار الوعاء المصاب عبر التفاعل الحاصل بين مستقبلات (GPIb - IX) وعامل فون ويلبراند، وعند تفعيل الصفائح تتحول من الشكل القرصي إلى الشكل الكروي المنتفخ مع تشكل استطالات قدمية كاذبة، وكنتيجة للتفعيل تتحرك الحبيبات الداخلية نحو المركز وتحيط بالأنابيب الدقيقة وألياف الأكتين، من ثم تلتحم مع الجهاز القنوي المفتوح (OCS) ليتم إفراغ محتوياتها إلى الدوران الدموي.
- كما تقوم الصفائح المفعلة بتكوين روابط لعوامل التخثر الخامس والثامن مؤدية لتوليد الترومبين الذي يلعب دوراً في تفعيل الصفائح والعديد من عوامل التخثر الأخرى.
- إنَّ مجمل ما سبق مع تدخل العوامل التخثرية وتشكل الترومبين وتحرر الترومبوكسان A2 مع مكونات الحبيبات الكثيفة يؤدي إلى تكس الصفائح وتشكل العلكة الصفيفية Platelet clot والإرقاء الأولي كما في الشكل رقم (1-2) [11].



**Figure 3-5** Normal hemostasis. **A**, After vascular injury, local neurohumoral factors induce a transient vasoconstriction. **B**, Platelets bind via glycoprotein Ib (GpIb) receptors to von Willebrand factor (vWF) on exposed extracellular matrix (ECM) and are activated, undergoing a shape change and granule release. Released adenosine diphosphate (ADP) and thromboxane  $A_2$  ( $TXA_2$ ) induce additional platelet aggregation through binding of platelet GpIIb/IIIa receptors to fibrinogen. This platelet aggregate fills the vascular defect, forming the *primary hemostatic plug*. **C**, Local activation of the coagulation cascade (involving tissue factor and platelet phospholipids) results in fibrin polymerization, "cementing" the platelets into a definitive *secondary hemostatic plug* that is larger and more stable than the primary plug and contains entrapped red cells and leukocytes. **D**, Counterregulatory mechanisms, such as release of t-PA (tissue plasminogen

الشكل 1-2 [11]

- كما تؤدي الصفائح دوراً في انكماش العلة من خلال إفراز العديد من العوامل الكيميائية والسيوتوكينات.
  - ويمكن إجمال وظيفة الصفائح في إحداث الإرقاء بما يلي:
- 1) القدرة على تغيير الشكل والتقلص.
  - 2) القدرة على إفراز العديد من المواد.
  - 3) تفعيل عوامل التخثر حيث ترتبط البروتينات التخثرية إلى الجدار الصفحي، كما تشكل الصفائح المفلة حويصلات غشائية تقوم بتحرير طلائع التخثر منها.
  - 4) تفرز الصفائح العامل الخامس المفعّل الذي يشكل جزءاً من معقد Prothrombin.
  - 5) حماية عوامل التخثر المرتبطة بالسطح الصفحي من مثبطات التخثر مثل Anti-thrombin III والبروتين C المفعّل.
  - 6) علاقتها الوثيقة ببطانة الأوعية الدموية حيث أن نقص الصفائح يزيد الهشاشة الوعائية.

# نقص الصفائح المناعية عند الأطفال

## 1-2 Immune Thrombocytopenia (ITP)

### 1-1-2 التعريف

- هو مرض مكتسب يتميز بنقص تعداد الصفيحات الدموية (بشكل معزول) نتيجة التخريب المتواسط مناعياً في الدم المحيطي وتثبيط إنتاج الصفيحات من نقي العظم، ويترافق مع أعراض نزفية متنوعة.
- تعرّف ال ITP primary (البدئية) بوجود نقص صفيحات معزول مع غياب أي سبب أو مرض مستبطن، بينما تتميز ال Secondary ITP (الثانوية) بوجود عامل مؤهب أو مرض مستبطن يؤدي إلى نقص الصفيحات.
- معظم الحالات عند الأطفال محددة لذاتها وتميل للشفاء العفوي لذا غالباً ما تترك للمراقبة دون أي علاج. [12]

### 2-1-2 الوبائيات

- تعتبر أشيع سبب لنقص الصفيحات الحاد عند الأطفال.
- معدل الوقوع عند البالغين 3.3 لكل 100 ألف شخص/ السنة، بينما يبلغ عند الأطفال 1.9 - 6.4 لكل 100 ألف طفل/ السنة.
- العمر الوسطي للإصابة 2 - 6 سنوات لكن قد تحدث في أي عمر.
- ذروة الحدوث بفصلي الخريف والربيع.
- تكون نسبة إصابة الذكور عند الأطفال الصغار أعلى من الإناث، بينما تتساوى بين الجنسين في سن المدرسة والمراهقة البالغة، وتميل لإصابة الإناث بنسبة أعلى عند البالغين. [13]

### 3-1-2 لمحة تاريخية

- كان Paul Werlhof أول من وصف الأعراض السريرية الموجودة عند مرضى ال ITP عام 1753م، حيث لاحظ وجود نزف بالأغشية المخاطية عند أنثى بعمر 16 سنة تالي لإصابة إنتانية سابقة، ولم يتم ربط هذه الموجودات السريرية مع نقص الصفيحات حتى عام 1883م (بعد تطور التقنيات المجهرية واكتشاف الصفيحات الدموية). [14]
- و في أوائل القرن العشرين، ظهرت فرضيتان لتفسير نقص الصفيحات عند مرضى ال ITP:

• الأولى: زيادة تخريب الصفيحات في المحيط.

• الثانية: نقص إنتاج الصفيحات من النقي.

- في دعم النظرية الأولى اقترح Paul Kaznelson وجود زيادة تخريب الصفيحات في الطحال، حيث قام بتجربة استئصال الطحال عند أحد مرضى ال ITP المزمنة مع تحسن أرقام الصفيحات عند هذا المريض، وبالمقابل اقترح Ernest Frank أن هناك مواد سامة تنتج من الطحال وتسبب نقص إنتاج الصفيحات من النواءات الموجودة بالنقي. [14]

- في عام 1951م أجرى كل من James Hollingsworth and William Harrington مجموعة من التجارب لدعم نظرية تخريب الصفائح المحيطة كسبب لحدوث الـ ITP حيث قام Harrington بتسريب دم كامل من مريض مشخص له ITP لنفسه وظهرت لديه أعراض نزفية مع نقص شديد بالصفائح، كما قام بإجراء بزل نقي قبل وبعد تسريب الدم ولاحظ زيادة النواءات بالتزامن مع نقص الصفائح، إضافة إلى عودة أرقام الصفائح للحد الطبيعي خلال أسبوع، وكرر هذه التجربة على عدد من المتطوعين وحصل على النتائج نفسها، وأثبت لاحقاً أن العامل المسبب هو أضداد من نمط IgG تهاجم مستقبلات الغليكوبروتين على سطح الصفائح. [15]
- ولكن الدراسات اللاحقة، باستخدام Radiolabeled platelets، أثبتت وجود نقص بإنتاج الصفائح عن الدرجة المتوقعة نسبة إلى النقص الموجود، وهذا يدعم مشاركة آلية نقص الإنتاج في حدوث نقص الصفائح عند مرضى الـ ITP، كما وجد تأثير للأضداد الموجهة ضد الصفائح على النواءات وبالتالي نقص إنتاج الصفائح عند هؤلاء المرضى. [16]
- كما أن غياب الأضداد عند بعض المرضى يدعم فرضيات أخرى لتفسير الآلية الإمرضية مثل انحلال الصفائح المتواسط بالخلايا التائية السامة Cytotoxic-T- Lymphocyte mediated platelet lysis (CTLs)، حيث وجد زيادة بتعبير جينات الخلايا السامة مع زيادة تخريب الصفائح بآلية CTLs عند مرضى الـ ITP الفعالة وعدم وجود ذلك عند المرضى بطور الهدأة (Remission). [17]

## 4-1-2 تعريف ومصطلحات

- كان يعرف اختصار الـ ITP سابقاً بـ Idiopathic Thrombocytopenic Purpura ولكن بناءً على توصيات ASH و IWG<sup>3</sup> لعام 2011 اعتمد مصطلح Immune Thrombocytopenia حيث تم:

- استبدال كلمة Idiopathic بـ Immune للتركيز على الآلية المناعية في حدوث المرض

- واستبعاد كلمة Purpura بسبب تنوع الموجودات السريرية النزفية وعدم اقتصرها على الفرفريات. [18]

- تصنف الـ ITP حسب توصيات ASH لعام 2019 إلى: [19]

- حديثة التشخيص (Newly diagnosed ITP): تستمر من 0 – 3 أشهر.

- مستمرة (Persistent ITP): تستمر من 3 – 12 شهر.

---

International Working group (IWG)<sup>3</sup>  
American Society of Hematology (ASH)

• مزمنة (Chronic ITP): تستمر أكثر من 12 شهر.

- تعتمد شدة المرض على الأعراض النزفية التي تتطلب التدخل والمعالجة، وتعرف شدة النزف حسب (ASH 2019) بمايلي:

A. النزوف الكبرى:

■ النزف درجة 3 و 4 حسب (WHO) World Health Organization.

■ النزوف شديدة الدرجة حسب Buchanan.

■ النزف درجة 2 أو أكثر حسب IBLIS, ITP Bleeding Scale.

■ النزوف المهددة للحياة أو النزف داخل القحف ICH.

B. النزوف الصغرى: أي نزف لا يحقق معايير النزوف الكبرى.

#### الجدول 2-1 [20]

| Modified WHO Bleeding Assessments Scale: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WHO bleeding grade                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Grade 1                                  | <p>Oropharyngeal bleeding <math>\leq</math> 30 minute in 24 hours</p> <p>Epistaxis <math>\leq</math> 30 minute in previous 24 hours</p> <p>Petechiae of oral mucosa or skin</p> <p>Purpura <math>\leq</math> 1 inch in diameter</p> <p>Spontaneous hematoma in soft tissue or muscle</p> <p>Positive stool occult blood test</p> <p>Microscopic hematuria or hemoglobinuria</p> <p>Abnormal vaginal bleeding (spotting)</p> |
| Grade 2                                  | <p>30 minute in previous 24 hours &gt; Epistaxis</p> <p>1 inch in diameter &gt; Purpura</p> <p>Joint bleeding</p> <p>Melanotic stool</p> <p>Hematemesis</p> <p>Gross\visible hematuria</p> <p>Abnormal vaginal bleeding (more than spotting)</p> <p>Hemoptysis</p> <p>Visible blood in body cavity fluid</p> <p>Retinal bleeding without visual impairment</p> <p>Bleeding at invasive sites</p>                            |
| Grade 3                                  | <p>Bleeding requiring red blood cell transfusion over routine transfusion needs</p> <p>Bleeding associated with moderate hemodynamic instability</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Grade 4                                  | <p>Bleeding associated with sever hemodynamic instability</p> <p>Fatal bleeding</p> <p>CNS bleeding on imaging study with or without dysfunction</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        |

الجدول 2-2 [21]

| Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura |                   |                                                    |                                                         |                                                  |                                                                               |                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | Grade 0<br>(None) | Grade 1<br>(Minor)                                 | Grade 2<br>(Mild)                                       | Grade 3<br>(Moderate)                            | Grade 4<br>(Severe)                                                           | Grade 5<br>(Life-threatening or<br>Fatal)                          |
| Skin                                                                             | -                 | Possibly a few petechiae and bruises               | Definitely new petechiae and bruises                    | Numerous petechiae and bruises                   | Extensive petechiae and bruises                                               | -                                                                  |
| Epistaxis                                                                        | -                 | Blood in nares and pillow                          | Active bleeding $\leq$ 15 minutes                       | Active bleeding $>$ 15 minutes                   | Repeated or continuous bleeding                                               | -                                                                  |
| Oral                                                                             | -                 | Petechiae on palate                                | Submucosal blood "blisters"; no active bleeding         | Intermediate active bleeding                     | Continuous bleeding                                                           | -                                                                  |
| Overall                                                                          | -                 | Minor or mild skin bleeding; no mucosal hemorrhage | Moderate or severe skin bleeding; no mucosal hemorrhage | Mucosal bleeding not requiring medical attention | Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage requiring medical attention | Documented CNS or life-threatening or fatal hemorrhage in any site |

الجدول 2-3 [22]

| ITP BLEEDING SCALE   |                 |                |                                                                                 |                                                       |
|----------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Parameter            | Localization    | Grade 0 (None) | Graded 1                                                                        | Grade 2                                               |
| Patient-Reported     | Skin            | None           | 1-5 hematomata and/or scattered petechiae                                       | >5 hematomata >2 cm diameter and/or diffuse petechiae |
|                      | Oral            | None           | 1 blood blister or >5 petechiae or gum bleeding that clears easily with rinsing | Multiple blood blisters and/or gum bleeding           |
| Clinical examination | Skin            | None           | See above                                                                       | See above                                             |
|                      | Oral            | None           | See above                                                                       | See above                                             |
| History              | Epistaxis       | None           | When blowing nose or <5 min/episode                                             | >5 min per episode                                    |
|                      | Stool           | None           | Occult                                                                          | Gross                                                 |
|                      | Urine           | None           | Microhematuria                                                                  | Macrohematuria                                        |
|                      | Menstrual       | Normal period  | Spotting between period                                                         | Metrorrhagia or very heavy bleeding                   |
|                      | Pulmonary       | None           | n.a.                                                                            | Yes                                                   |
|                      | Subconjunctival | None           | Yes                                                                             | n.a.                                                  |
|                      | Intracranial    | None           | n.a.                                                                            | Yes                                                   |
|                      | Sum             |                |                                                                                 |                                                       |

- معايير الاستجابة للعلاج حسب توصيات IWG عام 2009: [23]

1) Complete remission (CR): وجود تعداد صفيحات أكثر من  $100 \times 10^9/L$  ل في أي وقت من العلاج.

2) Response: تعداد صفيحات بين  $30 - 100 \times 10^9/L$  مع تحسن الأعراض النزفية.

3) No Response (NR): تعداد صفيحات أقل من  $30 \times 10^9/L$  أو عدم تضاعف تعداد الصفيحات البدئي.

4) Corticosteroid dependence: هو الحاجة المستمرة للعلاج بالبريدنيزولون، أو جرعات متكررة منها كل شهرين للحفاظ على تعداد صفيحات أكثر من  $30 \times 10^9/L$  أو منع حدوث النزف أو الاثنين معاً، ويعتبر المريض المعتمد على الستيروئيد غير مستجيب (NR).

5) ITP المعنودة Refractory ITP: تعرّف بوجود المعيارين التاليين:

a) عدم الاستجابة أو النكس بعد استئصال الطحال.

(b) وجود ITP شديدة أو خطر عالي للنزف.

- معايير الاستجابة للعلاج حسب توصيات ASH لعام 2019:

- 1) الاستجابة الدائمة (Durable response): تعداد الصفيحات أكثر من  $30 \times 10^9/L$  أو على الأقل تحسين تعداد الصفيحات للضعف خلال 6 أشهر.
- 2) الاستجابة المبكرة (Early response): تعداد الصفيحات أكثر من  $30 \times 10^9/L$  أو على الأقل تحسين تعداد الصفيحات للضعف خلال أسبوع.
- 3) الاستجابة البدئية (Initial response): تعداد الصفيحات أكثر من  $30 \times 10^9/L$  أو على الأقل تحسين تعداد الصفيحات للضعف خلال شهر.
- 4) الاعتماد على الستيروئيدات (Corticosteroid dependence): هو الحاجة المستمرة للعلاج بالبريدنيزولون بجرعة أكبر من 5 مغ/اليوم، أو تطبيق جرعات متكررة من الستيروئيدات القشرية للحفاظ على تعداد صفيحات أكثر من  $30 \times 10^9/L$  أو منع حدوث النزف أو الاثنتين معاً.

## 2-2 التشخيص والاستقصاءات

### 1-2-2 القصة المرضية (History)

- يجب تفصيل القصة المرضية وتحديد مكان النزف وزمن حدوثه، وعادةً ما يترافق نقص الصفيحات مع نزوف في الجلد والأغشية المخاطية ولا يسبب نزوف عفوية في العضلات والمفاصل وعند وجود هذه النزوف يجب استقصاء عوامل التخثر.
- زمن حدوث النزف وترافقه مع الجراحات الكبرى، أو العمليات السنية يساعد في تحديد شدة النزف واحتمال الإزمان.
- القصة العائلية هامة جداً، وعلى الرغم من عدم وجود أسباب وراثية واضحة، إلا أنّ العديد من مرضى ال ITP لديهم قصة مشابهاً عند أحد أفراد العائلة أو إصابة بأحد أمراض المناعة الذاتية الأخرى مما يطرح احتمال وجود اضطراب مناعي لدى المريض. [24]
- كما أن وجود قصة عائلية لنقص الصفيحات يطرح أسباب أخرى غير ال ITP مثل الأمراض الوراثية لنقص الصفيحات.
- فحص واستعراض باقي أجهزة الجسم قد يشير لمرض مستبطن أدى لحدوث ITP ثانوية مثل أمراض عوز المناعة، التهاب المفاصل الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية (SLE).
- السؤال عن القصة الدوائية هام جداً فقد يكون نقص الصفيحات بسبب تناول بعض الأدوية مثل الكينين، تريمتوبريم/سلفامتوكسازول، فانكومايسين، بنسلين، ريفامبيسين، كاربامازين، سفترياكسون، ايوبروفين، هيبارين. [25]
- السؤال عن اللقاحات مثل MMR فقد يتظاهر المرض بعد 6 أسابيع من اللقاح ويكون عادة خفيف الشدة. [26]
- يبين الجدول التالي أهم النقاط للتمييز بين ال ITP المشخصة حديثاً ونقص الصفيحات الوراثي: [27]

الجدول 4-2 [27]

| وقت البدء                           | ITP المشخصة حديثاً          | نقص الصفائح الوراثي |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| حديثاً (Recently)                   | مرحلة باكراً من الحياة      |                     |
| وجود انتان فيروسي سابق              | غالباً خاصة عند الأطفال     | لا يوجد             |
| أعراض نزفية تالية للجراحة أو الرضوض | حدوث مفاجئ بدون سوابق نزفية | موجودة              |
| تشوهات خلقية                        | لا يوجد                     | أحياناً             |
| قرابة بين الوالدين                  | لا يوجد                     | أحياناً             |
| قصة سابقة لنقص صفائح                | لا يوجد                     | غالباً              |
| قصة عائلية لنقص الصفائح             | نادراً                      | غالباً              |

## 2-2-2 المظاهر والأعراض

- تختلف المظاهر السريرية حسب العمر ودرجة نقص الصفائح، تكون البداية مفاجئة حادة عند الأطفال، وغالباً ماتسبق بإنتان فيروسي قبل عدة أسابيع من ظهور الأعراض، أو بعد لقاح MMR في حالات نادرة [28].
- و في السنة الأولى من العمر تكون الإصابة غالباً غير نموذجية وتميل للإزمان. [29]
- و عادةً ما يتظاهر المرض بنزوف جلدية على شكل (كدمات أو فرفريات أو نمشات أو حبرات)، مع أو بدون نزوف رطبة (تتضمن الأغشية المخاطية الأنفية والفموية وبشكل نادر البولية التناسلية والهضمية)، أما النزف داخل القحف Intracranial hemorrhage (ICH) فهو نادر جداً عند الأطفال 0.4% من الحالات، وعند البالغين 0.6%.
- النزوف الشديدة ماعدا ICH تشاهد عند 10% من المرضى البالغين و 20% عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP، عادة لا يظهر النزف إلا عندما ينخفض تعداد الصفائح لأقل من  $30 \times 10^9 / \text{L}$ . [30]
- تتضمن عوامل الخطورة لتطور ICH عند الأطفال مايلي: [31]
  - (a) تعداد صفائح أقل من  $20 \times 10^9 / \text{L}$ .
  - (b) رضوض الرأس.
  - (c) وجود نزوف بالأغشية المخاطية.
  - (d) وجود بيلة دموية.
  - (e) الحالات الحادة.

## 2-2-3 الفحص السريري

يكون الفحص السريري عند مرضى الـ ITP النموذجية سليم تماماً ماعدا الموجودات النزفية مثل النمشات والكدمات وغيرها، مع التأكيد على فحص الجهاز اللمفاوي والكبد والطحال، كما أنّ وجود التشوهات الخلقية يشير لأسباب وراثية لنقص الصفيحات.

## 2-2-4 التشخيص

- يشخص المرض بوجود نقص صفيحات معزول عند طفل سليم سابقاً مع استبعاد الأسباب الأخرى لنقص الصفيحات.
- ويدخل بالتشخيص التفريقي لنقص الصفيحات عند الأطفال مايلي [18]:

- 1) إثنان فعال كداء وحيدات النوى الحمجي، التهاب الكبد، نقص المناعة المكتسب HIV، التي قد تسبب نقصاً في الصفيحات ولكنها تتميز عن الـ ITP بوجود أعراض وعلامات جهازية.
- 2) التعرض الدوائي وهو سبب غير شائع عند الأطفال ويستوحي من القصة المرضية.
- 3) أمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة الحمامية الجهازية التي قد تتظاهر بنقص صفيحات معزول لفترة من الزمن قبل أن تتطور باقي الأعراض، وهي أمراض ذات بدء مختل وعادة ما تتظاهر عند الأكبر عمراً.
- 4) ابيضاض الدم الحاد ويترافق عادةً مع مظاهر سريرية ومخبرية مميزة.
- 5) متلازمات قصور النقي المكتسبة فقد يكون نقص الصفيحات نقطة البدء لهذه الأمراض.
- 6) أمراض نقص الصفيحات الوراثية مثل (Thrombocytopenia Absent Radius (TAR  
Wiskott Aldrich Syndrome  
Fanconi Syndrome  
Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia

## 2-2-5 الاستقصاءات المبدئية للتشخيص [18]

- 1) تعداد دم كامل وصيغة (CBC): يبدي نقصاً معزولاً بالصفيحات مع تعداد طبيعي للكريات البيض والحمز، ويجب التحقق من كون نقص الصفيحات حقيقي، فقد يبدي التعداد الالكتروني نقصاً بالصفيحات بحال تغير حجمها، أو نقص صفيحات كاذب بسبب خطأ بطريقة جمع عينة الدم، قد تترافق مع فقر دم إما بسبب عوز الحديد (وهو شائع) أو بسبب النزوف وهنا يجب البحث عن سبب فقر الدم المرافق فقد يوجّه وجود نقص

الصفائح وفقر الدم مع ارتفاع الـ (MCV) Mean corpuscular volume لأحد متلازمات قصور النقي الوراثية مثل فقر دم فانكوني.

- (2) اللطاخة الدموية (Blood Smear): تستبعد نقص الصفائح الكاذب، وتفيد في تقدير الحجم الوسطي للصفائح، ولا يوجد عادةً مظاهر مميزة أخرى على اللطاخة عند مرضى الـ ITP.
- (3) بعض الأجهزة الحديثة تظهر IPF (immature platelet fraction) والتي تكون مرتفعة عند مرضى الـ ITP بسبب تحطم الصفائح المحيطي، كما أن ارتفاعها يشير إلى احتمال الإزمان عند المريض، وتفيد في التمييز بين الـ ITP ونقص الصفائح الناتج عن فشل النقي. [32]

## 2-2-6 استقصاءات أخرى في حال الشك بالتشخيص

### (1) بزل النقي:

- بناءً على توصيات ASH لعام 2011 لا حاجة لإجراء بزل وخزعة النقي عند الأطفال واليافعين بوجود أعراض وصفية للـ ITP حتى قبل العلاج بالستيروئيدات أو قبل استئصال الطحال أو بحال عدم الاستجابة للعلاج بالـ IVIG. [33]
- بينما أوصت الـ IWG بإجراء بزل النقي عند وجود علامات غير نموذجية مثل فقر الدم غير المفسر أو ضخامة الطحال، وبحال عدم الاستجابة للعلاج بعد 3-6 أشهر، وعند المرضى الأكبر من 60 سنة، أو عند الشك بوجود عسر تصنع بالنقي أو خباثات، وقبل استئصال الطحال.
- وبحال إجراء البزل يكون النقي ذي خلوية جيدة مع تعداد ومظهر سوي للسلسلتين الحمراء والنقوية، وتكون النواءات إما طبيعية أو مزدادة أو ناقصة العدد وقد يبدو قسم منها كبير وغير ناضج. [27]

### (2) الدراسة الإنتانية (Hepatitis C, HIV, and H. pylori) :

- لا يوجد توصيات لإجراء هذه الدراسة عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP، بينما توصي كل من ASH و IWG بتحري هذه الإنتانات عند البالغين ومعالجتها إن وجدت.
- توصي IWG بإجراء دراسة إنتانية عند الأطفال الذين لديهم ITP مستمرة أو مزمنة في المناطق عالية الانتشار لهذه الأمراض. [33]

### (3) الدراسة المناعية:

- يكون اختبار كومبس المباشر (direct antiglobulin test- DAT) إيجابياً عند 22% من مرضى الـ ITP، لذا توصي IWG بإجرائه عند جميع المرضى خاصةً قبل العلاج بالـ Anti-D.

- عيار الغلوبينات المناعية بسبب وجود ارتباط بين ال ITP والعوز المناعي المختلط CVID [34].
- لا توصي ال ASH بإجراء اختبار ال ANA المسحي عند المصابين بال ITP النموذجية، بينما تقترح ال IWG أن إيجابية هذا الاختبار قد تكون مؤشراً للإزمان عند الأطفال [35]

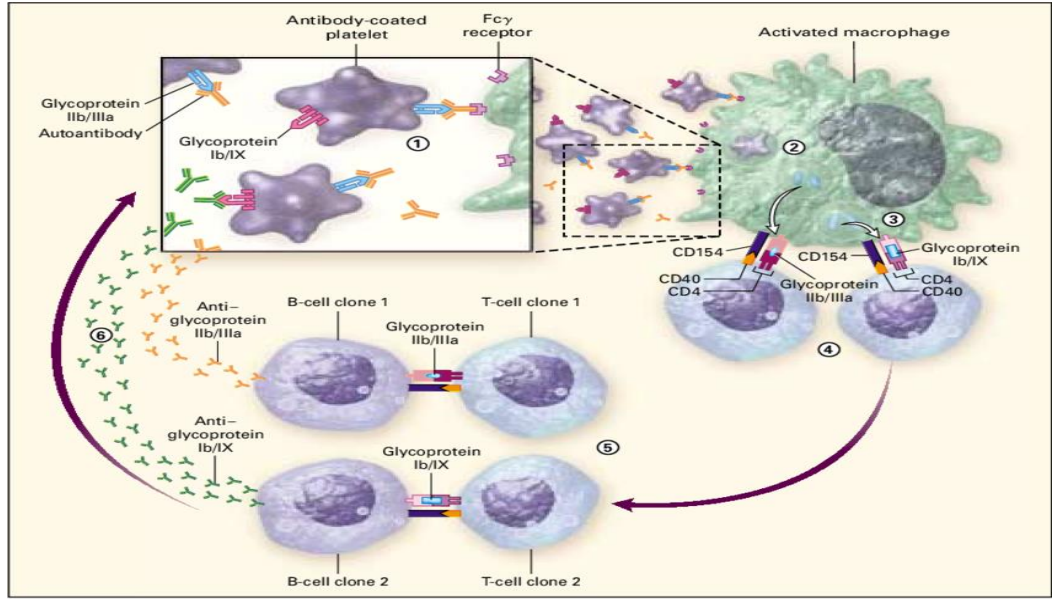
#### (4) أضداد الصفائح:

- يمكن كشف أضداد من نمط IgG موجهة ضد الصفائح، ولكن هذا الاختبار ذو حساسية ونوعية منخفضة لذلك لا يستطب إجراؤه بشكل روتيني للتشخيص [27]

#### 2-2-7 الآلية الإمرضية:

##### أولاً: الأضداد الذاتية الموجهة ضد الصفائح (Platelet Autoantibodies):

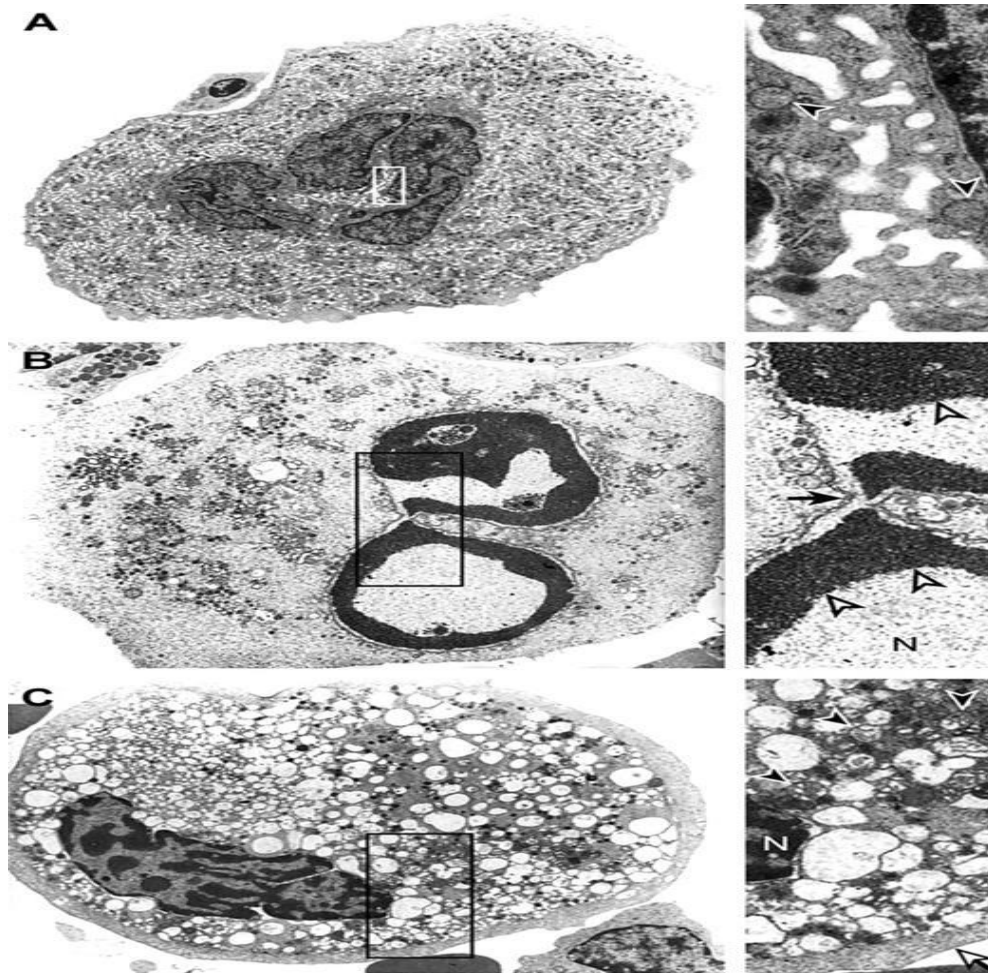
- يمكن حالياً كشف أضداد ال IgG الموجهة ضد الصفائح عند معظم مرضى ال ITP المزمنة، ولكن هذه الأضداد قليلة النوعية كما أنها إيجابية عند بعض الأصحاء، لذا لا تستخدم بشكل روتيني في التشخيص.
- في عام 1980م استخدم Leeuwen الأضداد المستخلصة من مرضى ال ITP المزمنة، ووجد أنها قادرة على الارتباط بالصفائح الطبيعية (ماعد الصفائح المأخوذة من مرضى غلنزمان والتي تفتقد لمستقبلات GPIIb/IIIa على سطحها)، مما يشير إلى أن الأضداد الموجودة نوعية لهذه المستقبلات، كما وجد لاحقاً أن هناك نوعاً من الأضداد الموجودة عند مرضى ال ITP يرتبط بمستقبلات GPIb/IX ، حيث يُعتبر هذين المستقبلين (GPIIb/IIIa ، GPIb/IX) أشيع أهداف الأضداد عند مرضى ال ITP.
- توجد الأضداد النوعية عند 50%←60% من المرضى فقط.
- يتم التخلص من الصفائح المغطاة بالأضداد بعد ارتباطها بمستقبلات Fcγ على سطح الخلايا البالعة في الطحال والدم المحيطي كما هو موضح بالشكل (1-2). [36]



الشكل 2-1 [37]

### ثانياً: الشذوذات الشكلية بالنواءات: *Abnormal Megakaryocyte Morphology*

- أظهرت الدراسات بالمجهر الضوئي عام 1940م زيادة بعدد النواءات الكبيرة والفتية عند مرضى الـ ITP كاستجابة لنقص الصفائح، لكن هذه النواءات لم تبدِ أي دليل على إنتاج الصفائح مع وجود تبدلات تنكسية في كل من النواة والهيوولي.
- و باستخدام المجهر الإلكتروني عام 1980م وجدت علامات الموت الخلوي المبرمج على النواءات عند مرضى الـ ITP. [38]
- أظهرت دراسة Houwerzijl أن 78% من مرضى الـ ITP لديهم تبدلات شكلية بالنواءات خاصةً الناضجة منها (stage III) مع وجود علامات للموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) مثل: تشكّل فجوات بالهيوولي، انتفاخ المتقدّرات، تكثف النويات، تمدد الغشاء، كما ظهرت علامات بلعمة النواءات من قبل البالعات والعدلات كما هو موضح بالشكل (2-2). [39]



الشكل 2-2 [39]

**Ultrastructure of megakaryocytes in healthy control and ITP.** (A) Mature megakaryocyte (stage III) from a healthy donor, showing the characteristic ultrastructure. The right panel shows a higher magnification of intact mitochondria (arrowheads) and a normal demarcation pattern. Original magnification,  $\times 3000$  (left panel); and  $\times 18\,000$  (right panel). (B) Mature megakaryocyte of an ITP patient showing apoptotic characteristics. The right panel shows a detail of the nuclear fragmentation (arrow) and chromatin condensation to the margins of the nucleus (arrowheads). The cells shown in panels B-C are taken at a higher magnification than those in panel A. The shrinkage of the cells and rounding up has reduced cellular volume considerably. Original magnification,  $\times 7000$  (left panel); and  $\times 18\,000$  (right panel). (C) Mature megakaryocyte of another ITP patient showing ultrastructural features of para-apoptosis. In the inset details are shown of cytoplasmic vacuolization, partly as a result of swollen mitochondria (arrowheads), dilation of endoplasmic reticulum, and dilation of the demarcation membrane system. The thick, enlarged peripheral margin (open arrow) in the cytoplasm lacks organelles. Original magnification,  $\times 7000$  (left panel); and  $\times 18\,000$  (right panel). N indicates nucleus.

### **ثالثاً: الأضداد الموجهة ضد النواءات: *Antibody Destruction of Megakaryocytes***

- أظهرت التجارب المجراة بتسريب البلازما من مرضى ال ITP إلى متبرعين أصحاء ظهور تغيرات para-apoptotic على النواءات. [40]
- كما أن زرع الخلايا الجذعية ( $CD^{+34}$ ) من متبرعين أصحاء مع مصل مأخوذ من مصابين بال ITP أدى لنقص إنتاج النواءات في وسط الزرع بنسبة  $26\% \leftarrow 90\%$  مقارنة بعينة الشاهد، وهذا يدل على وجود أضداد تقاوم النواءات بشكل مباشر عند مرضى ال ITP. [41]

### **رابعاً: مستويات غير ملائمة من الترومبوبويتين: *Inadequate Thrombopoietin Levels*: [42]**

- تتكاثر طلائع النواءات وتتمايز تحت تأثير عدة عوامل أهمها الترومبوبويتين (TPO)، وعند مرضى ال ITP تكون قدرة النواءات على إنتاج صفيحات جديدة غير متناسبة مع معدل تحوُّب الصفيحات وقد يكون لنقص مستويات الترومبوبويتين دورٌ في عدم كفاية الاستجابة.
- يتم إنتاج ال TPO من الكبد بشكل رئيسي ومن أعضاء أخرى مثل الطحال ونقي العظم.
- قام Nichol عام 1998م بقياس مستويات ال TPO عند أشخاص أصحاء و آخرين مصابين بفقر الدم اللا مصنع وعند مرضى ال ITP، ووجد ارتفاع مستويات TPO عند مرضى فقر الدم اللا مصنع مقارنة مع الأصحاء وعدم وجود هذا الارتفاع عند مرضى ال ITP.
- كما أنّ مرضى ال ITP لديهم زيادة بمستقبلات TPO على سطح الصفيحات (MP1-receptor)، مما يزيد قبط ال TPO من قبل الصفيحات قبل تخريبها في المحيط، وبالتالي فإن هؤلاء المرضى ليس لديهم نقص بإنتاج ال TPO وإنما نقص بمستوياته المصلية وعدم كفايتها لتعويض النقص الحاصل.

### **خامساً: إنتاج الأضداد الذاتية المنظم بالخلايا التائية: *T Cell-Propagated Autoantibody***

#### ***Production*: [27]**

- يتطلب إنتاج الأضداد الذاتية ضد الغليكوبروتينات الموجودة على سطح الصفيحات التفاعل مع الخلايا التائية المساعدة  $CD^{+4}$ .
- بعد التعرض لأجزاء GPIIb/IIIa عن طريق الخلايا المقدمة للمستضد تُحفز الخلايا التائية  $CD^{+4}$  إنتاج الأضداد الذاتية من خلال التفاعل مع الخلايا البائية، ولا تتفاعل هذه الخلايا مع مستقبلات الغليكوبروتين الأصلية (native) بنفس الطريقة ولا يزال السبب مجهولاً حتى الآن.

- كما أن هناك أدلة على وجود رد فعل مناعي ذاتي للخلايا التائية ضد مستقبلات GPIIb/IIIa عند بعض الأصحاء دون وجود نقص بالصفائح، مما يشير إلى وجود عيوب مناعية أخرى تساهم في حدوث المرض. [43]

#### سادساً: استجابة الخلايا التائية المساعدة: *Helper T Cell Responses*:

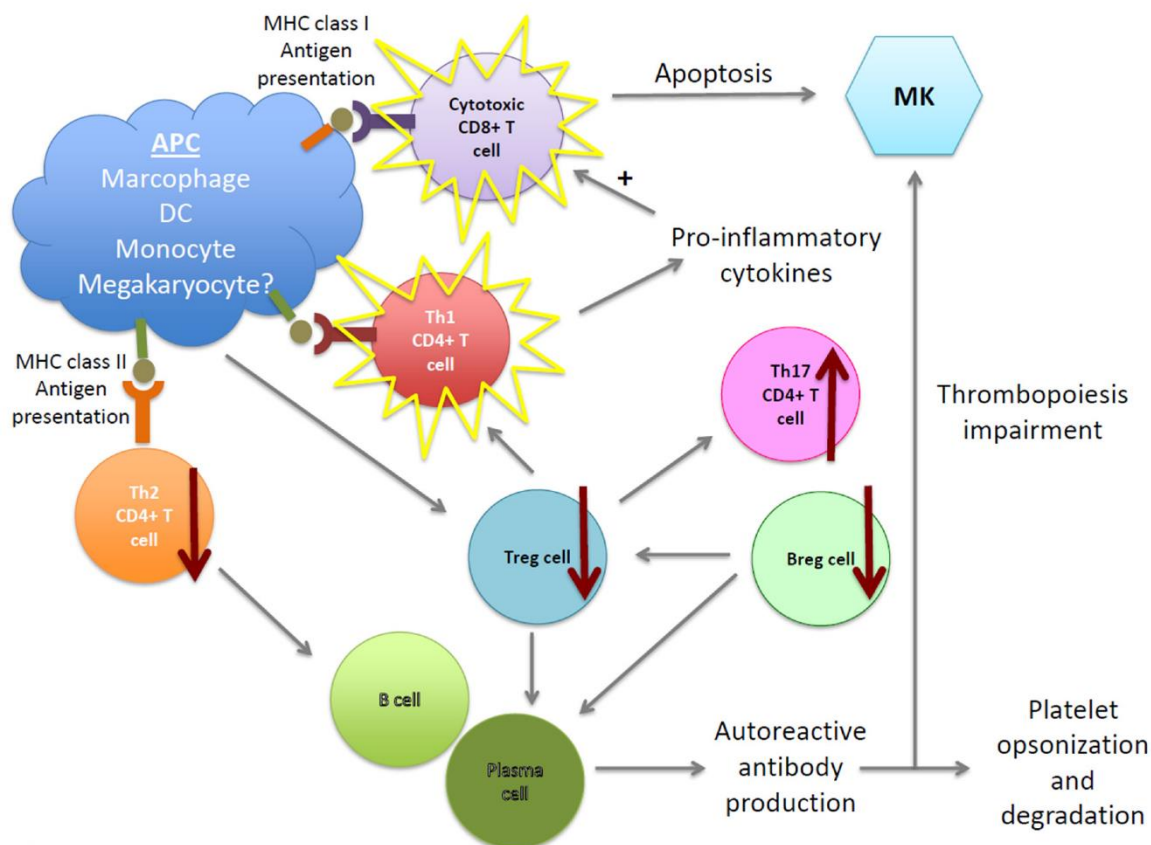
- كما هو الحال في أمراض المناعة الذاتية نلاحظ زيادة الاستجابة ماقبل الالتهابية للخلايا التائية المساعدة عند مرضى ال ITP (pro-inflammatory T cell responses)، مع زيادة تفعيل الخلايا التائية  $CD^{+4}$  (Th0/ Th1) ونقص استجابة ال Th2.
- لوحظ زيادة IL-2, IFN- $\gamma$ , and IL-10 عند مرضى ال ITP المزمنة مما يدعم نظرية تواسط الخلايا التائية المساعدة (Th1) في إحداث المرض.
- أثبتت بعض الدراسات زيادة سيتوكينات خلايا Th0 عند مرضى ال ITP الحادة وزيادة تفعيل خلايا Th1 في الحالات المزمنة وسيطرة Th2 في حالات المهجوع والحالات المعالجة بال IVIG. [44]

#### سابعاً: دور الخلايا التائية (Th17): Role of Th17 Cells:

- هي أحد أنواع الخلايا التائية المساعدة، تتميز بإفراز السيتوكين IL-17 والذي أُثبت دوره في إحداث بعض الأمراض الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية مثل التصلب العديدي والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب الدماغ والنخاع التحسسي.
- كما لوحظ ارتفاع ال IL-17 في مصل الأطفال المصابين بال ITP. [45]
- أثبتت الدراسات الوراثية وجود علاقة بين التغيرات الشكلية لجين interleukin-17F وحدث ال ITP المزمنة. [46]
- كما تساهم خلايا Th17 بإحداث ال ITP من خلال إفراز IL-22 ، حيث يرتفع عند مرضى ال ITP الفعالة، وتنخفض مستوياته المصلية مع نقص عدد خلايا Th1 بعد العلاج بالديكساميثازون. [47]

#### ثامناً: الخلايا التائية المنظمة: Regulatory T cells (Tregs):

- تشكل هذه الخلايا 5←10% من الخلايا التائية  $CD^{+4}$  ، وتقوم بالتنظيم الذاتي من خلال كبح عمل الخلايا التائية والبائية إما بشكل مباشر أو بتواسط السيتوكينات، كما تتدخل بعمل الخلايا المقدمة للمستضد.
- تنخفض مستويات الخلايا المنظمة في الدوران في جميع مراحل ال ITP، مما يؤدي إلى نقص التنظيم الذاتي وكبح الجهاز المناعي وبالتالي زيادة تخريب الصفائح. [45]



الشكل 2-3 [48]

Cellular pathogenic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). Multiple cells are involved in the pathogenesis of ITP. B cells and plasma cells are abnormally regulated and produce autoantibodies, which bind platelets and megakaryocytes (MKs), inducing their impairment and/or degradation in the spleen and liver. The cellular immune response is also affected, leading to a decrease of Tregs and Bregs, which contributes to autoreactive plasma cell survival (supporting autoantibody production) and unbalanced Th CD4<sup>+</sup> T cell subsets. Moreover, cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells are also activated, inducing platelet and MK apoptosis as well as the dysregulation of BM niche homeostasis

### تاسعاً: دور الخلايا البائية: B Cell-Mediated ITP:

- دور الخلايا البائية في إحداث ITP مثبت ومعروف بإنتاج الأضداد الذاتية الموجهة ضد مستقبلات GPIIb/IIIa and GPIb/IX بشكل رئيسي، ولكن هناك دراسات تقترح دوراً أكثر تعقيداً للخلايا البائية في إحداث المرض.
- لوحظ ارتفاع مستويات B cell-activating factor (BAFF) عند مرضى ITP الفعالة والمزمنة، وهذا الارتفاع يتناسب عكساً مع تعداد الصفيحات. [49]

- هناك زيادة بمعدل انقسام الخلايا البائية  $Ki67+$  في العقيدات اللمفاوية التكاثرية في الطحال (proliferative lymphoid nodules)-(PLN)، مع نقص الخلايا التائية الجريبية والمنظمة، وهذا يدعم وجود تغيرات في آليات المناعة الطبيعية وضعف قدرة الخلايا التائية المنظمة عند مرضى ITP.[50]

### عاشراً: الخلايا البائية المنظمة: B-Regulatory Cells (Bregs)

- تتميز هذه الخلايا بوجود  $CD^{19+}CD^{24hi}CD^{38hi}$ ، وهي تثبط فعالية الخلايا التائية والوحيدات وتحفز التنظيم الذاتي في المحيط عن طريق إفراز ال IL-10.
- عند مرضى ITP نلاحظ نقصاً بأعداد خلايا Bregs، كما ينخفض عدد هذه الخلايا في أمراض مناعية أخرى.[45]
- لوحظ زيادة عدد خلايا ال Bregs في الأطحلة المستأصلة لمرضى ITP مقارنة مع تلك المستأصلة نتيجة الحوادث والرضوض.[51]
- هذه الموجودات تقترح دور خلايا Bregs في إحداث ITP لكن ما يزال هذا الدور غير واضح تماماً.

### أحد عشر: الخلايا النقية الكابحة: Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs):

- هي مجموعة من الخلايا النقية غير الناضجة التي تؤدي دوراً في كبح المناعة التكيفية (adaptive immunity)، وتكون هذه الخلايا إيجابية  $CD^{11b+}CD^{33+}HLA-Dr^{low}$ .
- ينخفض عدد خلايا MDSCs مع شذوذ بوظيفتها في الدم المحيطي والطحال عند مرضى ITP، وهذا يؤدي إلى سوء بالتنظيم المناعي، وانخفاض عدد خلايا Tregs، وتغيرات بوظيفة خلايا Bregs.
- أثبتت الدراسات الحديثة دور الآلية المتواسطة بال MDSCs في الاستجابة للعلاج بالجرعات العالية من الديكساميثازون والغلوبولينات المناعية الوريدية IVIG عند مرضى ITP.[52]

### **2-2-8 الدراسة الوراثية**

- لا يوجد دراسات موثوقة في هذا المجال، فالأبحاث التي تثبت أهمية التنوع الجيني عند مرضى ITP قليلة وعدد المرضى فيها محدود.
- اقترح وجود اختلافات جينية بين الأطفال المشخص لهم المرض حديثاً وآخرين لديهم ITP مزمنة، وذلك من خلال تحليل ال DNA للخلايا التائية لدى هؤلاء المرضى.[53]
- هناك دراسة وحيدة أظهرت اختلاف بال HLA-DRB1 عند مرضى ال ITP.[54]
- مؤخراً وجد أن هناك علاقة بين التغيرات الشكلية في جين IL-17F 7488TT ووجود نقص الصفائح الشديدة عند التشخيص.[46]

## 9-2-2 الإنذار

- يحدث الشفاء العفوي عند 80% من الأطفال غير المعالجين خلال 6 أشهر من التشخيص.
- العوامل التي تترافق مع أهبة عالية للإزمان: [55]
  - A. الجنس الأنثوي.
  - B. العمر 11 سنة أو أكبر عند التشخيص.
  - C. عدم وجود قصة إنتان أو لقاح سابق للإصابة.
  - D. البدء المخاتل insidious onset.
  - E. تعداد الصفيحات عند التشخيص ( $PLT \leq 20 \times 10^9 / L$ ).
  - F. إيجابية أضداد النوى ANA.
  - G. المعالجة بالميتيل بريدنيزلون و الغلوبولينات المناعية معاً
- بينما تترافق العوامل التالية مع احتمال أقل لتطور الـ ITP المزمنة:
  - A. وجود نزوف من الأغشية المخاطية عند التشخيص.
  - B. المعالجة باستخدام الـ IVIG لوحده.

## 10-2-2 التدبير والمعالجة

- تهدف المعالجة بشكل رئيسي إلى منع حدوث النزوف المهددة للحياة والإقلال من الضياع الدموي الحاصل بالرعاف والبييلة الدموية والنزوف الهضمية وغيرها، وذلك بغض النظر عن أرقام الصفيحات.
- معظم الدراسات تقترح المراقبة فقط عند الأطفال حيث يحدث الشفاء العفوي عند 70 - 80% من الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP خلال 6 أشهر من التشخيص، كما أنّ خطر حدوث النزوف المهددة للحياة قليل لدى هذه الفئة العمرية (مثلاً يشاهد النزف داخل القحف ICH عند 0.4% من الأطفال المصابين بالـ ITP فقط).
- قرار المراقبة أو المعالجة معقد جداً ويعتمد على عدة عوامل أهمها: عمر المريض، احتمال الشفاء العفوي، شدة الأعراض، خطورة تطور النزوف المهددة للحياة، المشاركات الدوائية، مستوى النشاط اليومي للمريض، الاضطرابات المناعية بحال تواجدها، القرب من المراكز الطبية، مدى تأثير نقص الصفيحات على نوعية حياة المريض. [56]
- وأثناء المراقبة يجب منع المرضى من استخدام الأسبرين و العلاجات الأخرى التي تؤثر على وظائف الصفيحات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والحقن العضلية، وضرورة تقليل الفعالية الحركية للطفل وتجنب ممارسة الرياضات العنيفة.
- وتعتمد فترات المراقبة والمتابعة على درجة نقص الصفيحات والأعراض النزفية الموجودة، ففي الحالات الشديدة تعتبر المراقبة اليومية ضرورية بإجراء تعداد للصفائح والفحص السريري، أما في الحالات المستقرة فيمكن إجراء تعداد الصفائح كل أسبوع ثم كل شهر حتى حدوث الهدأة.

- وعند اتخاذ القرار بالمعالجة فإنّ الخط الأول هو الستيروئيدات القشرية، IVIG، anti-D، والخط الثاني يتضمن TPO-RA، ريتوكسيماب، بالإضافة لأدوية أخرى ويترك خيار استئصال الطحال للحالات المعقدة على جميع المعالجات السابقة وبعد مضي 12 شهر على التشخيص.

## 2-2-11 توصيات الـASH لعام 2019

- في عام 2011م وضعت الجمعية الأمريكية لأمراض الدم ASH ومجموعة العمل الدولية IWG مجموعة من التوصيات والاقتراحات في تشخيص وتدير الـITP عند الأطفال والبالغين وتم تعديل بعضها عام 2019م، وأهم هذه التوصيات عند الأطفال: [19]

- 1) لا حاجة لإجراء بزل وخزعة النقي عند الأطفال والبالغين بوجود أعراض وصفية للـITP حتى قبل العلاج بالستيروئيدات أو قبل استئصال الطحال أو عدم الاستجابة للعلاج بالـIVIG.
- 2) لا حاجة للقبول المشفوي عند عدم وجود أعراض نزفية أو وجود نزوف خفيفة (جلدية فقط) وبغض النظر عن أرقام الصفيحات، إلّا بحال: وجود شك بالتشخيص أو عدم وجود مركز طبي قريب أو عدم القدرة على المتابعة الجيدة للطفل، مع التأكيد على ضرورة مراجعة أخصائي بأمراض الدم خلال 72 ساعة من التشخيص.
- 3) توصي ASH بالمراقبة فقط عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP بدون أعراض نزفية أو مع نزوف خفيفة بدلاً من العلاج بالستيروئيدات القشرية أو IVIG أو anti-D.
- 4) توصي ASH باستخدام الستيروئيدات القشرية لمدة 7 أيام أو أقل كخط علاج أول عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP بغياب النزوف المهددة للحياة مع أو بدون تأثيرها على نوعية الحياة (HRQOL)<sup>4</sup>.
- 5) وعند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP بغياب النزوف المهددة للحياة، مع أو بدون تأثيرها على نوعية الحياة HRQOL، تقترح الـASH أفضلية العلاج بالبريدنيزلون 2-4 مغ \ كغ \ اليوم (الجرعة القصوى 120 مغ باليوم) لمدة 5-7 أيام بدلاً من الديكساميثازون 0.6 مغ \ كغ \ اليوم (الجرعة القصوى 40 مغ باليوم) لمدة 4 أيام.
- 6) عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP وغير المستجيبين على الخط الأول للعلاج و بغياب النزوف المهددة للحياة، مع أو بدون تأثيرها على HRQOL، تقترح الـASH استخدام الـTPO-RA أفضل من الـريتوكسيماب.

---

HRQOL: Health Related Quality Of Life <sup>4</sup>

7) عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP وغير المستجيبين على الخط الأول للعلاج و بغياب النزوف المهددة للحياة، مع أو بدون تأثيرها على HRQOL، تقترح ASH المعالجة بالريتوكسيماب أفضل من استئصال الطحال.

## 3-2 الأدوية المستخدمة في العلاج

### 1-3-2 الستيروئيدات القشرية (البريدنيزولون، الديكساميثازون)

- بدء استخدامها في علاج ITP منذ عام 1960م، وأصبح تحسن الصفائح بعد المعالجة بالستيروئيدات معيار لتأكيد تشخيص الـ ITP.
- يتحسن تعداد الصفائح خلال 48←72 ساعة من تطبيق الدواء، وتراجع الأعراض النزفية عند حوالي ثلثي المرضى، ولكن تكون هذه التأثيرات غالباً عابرة وتعود الصفائح للنقص بعد إيقاف العلاج. [14]

### التأثيرات الجانبية:

تظهر هذه التأثيرات بعد العلاج المديد بالستيروئيدات (لمدة تتجاوز الشهر عادة)، ومعظمها قابل للتراجع عند إيقاف المعالجة، ولا تشاهد عند جميع المرضى، وأهمها:

- a) تأثيرات عامة: زيادة الشهية، زيادة الوزن، سحنة كوشينغ، الشعرانية، عد الشباب.
- b) تأثيرات هضمية: قرحة هضمية، تشحم الكبد.
- c) تأثيرات دموية: زيادة تعداد الكريات البيض الإجمالي، زيادة عدد العدلات، نقص عدد اللمفاويات والوحيدات والحمضات.
- d) الجهاز المناعي: تثبيط مناعي.
- e) الجهاز الهيكلي: تخلخل العظام، كسور عفوية، تأخر النمو الطولي.
- f) العين: ساد خلفي تحت المحفظة، الزرق.
- g) تأثيرات عصبية ونفسية: تغيرات بالمزاج، ارتفاع التوتر داخل القحف (ورم دماغي كاذب).
- h) تأثيرات غدية واستقلابية: السكري، ارتفاع ضغط الدم، اضطرابات بالمحور النخامي-ماتحت الوطاء، نقص بوتاسيوم الدم.

### آلية التأثير: [57]

- 1) زيادة العمر الوسطي للصفائح عن طريق تثبيط إنتاج الأضداد ونقص تخريب الصفائح في المحيط.
- 2) تثبيط بلعمة الصفائح المغطاة بالأضداد.

- (3) تعزيز المقوية الوعائية.
- (4) زيادة إنتاج الصفائح.
- (5) تثبيط وكبح عمل الخلايا التائية والبائية وتعديل مستوى السيتوكينات وبالتالي نقص إنتاج الأضداد.
- (6) تحسين التحمل المناعي.
- (7) معالجة مرضى الـ ITP المزمنة بجرعات عالية من الديكساميثازون (HDD) يؤدي لتعديل نسبة Th1\Th2 مع نقص مستويات Th17 وعودة أعداد الـ Treg للطبيعي. [58]
- (8) كما أن استخدام HDD يزيد نسبة الخلايا النقوية الكابحة MDSCs والتي تنظم المناعة التكميلية وتثبط تكاثر الخلايا التائية.

#### توصيات العلاج بالستيروئيدات: [59]

- استخدام البريدنيزولون 1 مغ\كغ\ اليوم لمدة 2-4 أسابيع ثم تخفيضها تدريجياً، وهو الخط العلاجي الأول.
- كما يمكن تطبيق البريدنيزولون 1 مغ\كغ\ اليوم لمدة 4 أيام ثم تخفيضه تدريجياً على مدى 6 أسابيع لتقليل التأثيرات الجانبية.
- يمكن استخدام الميثيل بريدنيزولون وريديا في الحالات الشديدة التي تتطلب معالجة سريعة لرفع تعداد الصفائح وإيقاف النزف.
- الديكساميثازون:

- a. هو مضاد التهاب تأثيره يعادل 6 أضعاف تأثير البريدنيزولون، نصف عمر الحيوي (36-72 ساعة) وهو أطول من العمر النصف للبريدنيزولون (12-36 ساعة).
- b. الجرعات العالية من الديكساميثازون HDD تؤثر على وظيفة الخلايا التائية وتعديل عمل الخلايا التائية الشاذة وتعديل إفراز السيتوكينات. [60]
- c. أجريت دراسة تجريبية معشاة بعام 2002م للمقارنة بين استخدام 6 حلقات من الديكساميثازون بجرعة 0.6 مغ\كغ\ اليوم لمدة 4 أيام بفواصل 3 أسابيع وبين العلاج بالبريدنيزولون عند المرضى المشخص لهم حديثاً ITP ، ووجدت أن نسبة الاستجابة كانت أعلى باستخدام HDD حيث حقق 77% من المرضى هجوع المرض لمدة 46 شهر. [61]
- d. وفي دراسة أخرى تبين أن استخدام HDD يؤدي إلى ارتفاع تعداد الصفائح بشكل أسرع من البريدنيزولون ولكن استمرار الاستجابة كان متعادلاً بين المجموعتين (40% لاستخدام HDD، و 41.2% للبريدنيزولون). [62]

e. بناء على ذلك فإن إعطاء HDD عند المرضى المشخصين حديثاً مع نزوف شديدة أو مهددة للحياة يؤدي إلى ارتفاع سريع بتعداد الصفائح.

### 2-3-2 الغلوبولينات المناعية الوريدية IVIG

- عبارة عن مستحضر من الغلوبولينات المناعية المستخلصة من بلازما آلاف المتبرعين الأصحاء، وتحتوي بشكل رئيسي على IgG وتستخدم لمعالجة الإلتهابات عند المرضى ناقصي المناعة والعديد من أمراض المناعة الذاتية.
- كان أول استخدام لـ IVIG في علاج نقص الصفائح عام 1980م عند طفل يعاني من متلازمة ويسكوت الدريتش (IgG↓) حيث لوحظ تحسن تعداد الصفائح بعد 24 ساعة من تطبيق الدواء بجرعة 0.4 غ\كغ.
- وتبين لاحقاً أن استخدام IVIG يعطي النتائج نفسها عند الأطفال والبالغين الذين لديهم مستويات طبيعية للغاماغلوبولين. [63]
- تشاهد الاستجابة عند 80% من مرضى ITP ويكون ارتفاع الصفائح سريعاً خلال 2-4 أيام وقد يحدث خلال 24 ساعة عند بعض المرضى. [18]
- تأثير الـ IVIG في رفع الصفائح أسرع من تطبيق الميتيل بريدنيزولون وريدياً، لذا أصبح الخيار الأول للعلاج بحال وجود أعراض نزفية حادة أو مهددة للحياة. [64]

#### التأثيرات الجانبية: [65]

- a) تأثيرات عامة: تشاهد عند 24-36% من المرضى، معظمها يظهر خلال 30 دقيقة من تسريب الدواء ويمكن الوقاية منها بالتسريب البطيء وإعطاء مضادات الهيستامين وجرعة من الستيروئيدات القشرية وريدياً قبل تسريب الدواء، وأهم هذه التأثيرات: الحمى، العرواءات، التعب، توهج الوجه (flushing)، الغثيان، صداع خفيف، تسرع القلب، تغير بضغط الدم.
- b) الصدمة التأقية نادرة وتحدث عند وجود عوز بالـ IgA وللوقاية يمكن استخدام مستحضرات خالية من IgA عند هؤلاء المرضى.
- c) التهاب السحايا العقيم والصداع يشاهد عند 1% من المرضى.
- d) التأثيرات السمية مثل انحلال الدم والقصور الكلوي والختار نادرة الحدوث.

#### آلية التأثير: [66] [67]

ومع وجود العديد من الأبحاث والدراسات إلا أنّ الآلية لا تزال غير معروفة بشكل دقيق ويقترح مايلي:

- 1) تثبيط تخريب الصفائح المتواسط مناعياً بالدم المحيطي وبالتالي زيادة عدد الصفائح.

- (2) تفعيل وإعادة تنظيم (upregulation of FcγRIIB) على سطح البالعات والوحيدات واللمفاويات، مما يؤدي إلى نقص إنتاج الأضداد، ويعتبر هذا التأثير العلاجي الأساسي لل-IVIG.
- (3) تعديل العديد من عناصر الجهاز المناعي حيث يؤثر على نضج وتمايز الخلايا التائية مما يؤدي لرفع نسبة الخلايا الكابحة Tregs وإنخفاض نسبة الخلايا ماقبل الالتهابية Th17.
- (4) يسبب تغيرات سريعة بمستويات السيتوكينات مثل  $(TNF)-\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 and IFN- $\gamma$  [68].
- (5) يحوي ال-IVIG على أنواع من الأضداد تعرف بـ anti-idiotypic antibodies والتي ترتبط بمواقع ارتباط الأضداد الذاتية مع المستضدات وتقوم بتعديلها وتحييدها.
- (6) ينقص فعالية المتحمة ويثبط تخريب الصفائح المتواسط بالمتحمة.

### توصيات العلاج بال-IVIG:

- التسريب بجرعة وحيدة 1 غ\كغ أدى لتحسن سريع بأرقام الصفائح مقارنة مع تطبيقه بجرعة 0.4 غ\كغ\اليوم لمدة 5 أيام. [18]
- مدة التأثير تستمر من 2-4 أسابيع وقد تستمر عدة أشهر.
- يفضل استخدامه كخط علاجي أول عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP مع أعراض نزفية حادة أو مهددة للحياة، كذلك بحال وجود مضاد استطباب لاستخدام الستيروئيدات القشرية. [69]
- لا يزال ال-IVIG الخيار الثاني بعد الستيروئيدات القشرية بسبب غلاء ثمنه والحاجة للتسريب الوريدي والمعدل العالي لحدوث التأثيرات الجانبية.

### Anti-D immunoglobulin 3-3-2

- يمكن استخدامه عند المرضى إيجابيين RhD مع سلبية اختبار DAT.
- لا يستخدم عند المرضى سلبين RhD أو الذين أُجري لهم استئصال الطحال.
- الاستجابة تكون أسرع عند استخدام جرعة 75 مكغ\كغ مقارنة مع استخدامه بجرعة 50 مكغ\كغ عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP. [70]

### التأثيرات الجانبية:

- تشاهد عند 3% من المرضى وتزيد العوامل التالية من خطر حدوث التأثيرات الجانبية: العمر فوق 65 سنة، وجود إنتان فعال (EBV-HCV وغيرها)، الحَبَّاثَات، أمراض المناعة الذاتية.

- ومن هذه التأثيرات: [71]
  - (a) تأثيرات عامة: الحمى، العرواءات، الصداع، الهياج.
  - (b) الصدمة التأقية خاصة بوجود عوز IgA.
  - (c) انحلال الدم خارج الأوعية حيث من المتوقع انخفاض مستويات الخضاب حوالي 0.5-2 غ\دل ولكن قد يحدث انحلال دم شديد مهدد للحياة.
  - (d) القصور الكلوي.

#### آلية التأثير: [72]

- 1) تنظيم عمل مستقبلات FcγRIIIA على سطح البالعات الموجودة بالطحال.
- 2) ترتفع مستويات السيتوكينات IL-6, TNF-α, IL-10, and transforming growth factor (TGF)-β بشكل ملحوظ بعد تطبيق Anti-D أكثر من الـ IVIG، وهذه التغيرات تتأثر بشكل كبير بالنمط الجيني للـ FcγRIIa مما يشير إلى أن الـ Anti-D تمارس تأثيرها من خلال الارتباط مع مستقبلات الـ Fc (FcγRIIa, FcγRIIIA)، ومنه نستنتج أن آلية عمل الـ IVIG والـ Anti-D مختلفة تماماً، وأن المريض الذي لا يستجيب لأحد العلاجين يمكن أن يحقق الهجوع باستخدام الآخر.

#### توصيات العلاج بالـ Anti-D: [73]

- يستخدم عند المرضى إيجابيين الريزوس والذين يرفضون استئصال الطحال كعلاج للـ ITP، يستخدم بجرعة وحيدة 50-75 مكغ\كغ وريدياً.
- يجب إجراء تعداد دم كامل CBC، شبكيات، اختبار كومبس المباشر DAT، وظائف الكلية قبل البدء بالعلاج.
- يستخدم بحذر عند المرضى الأكبر من 65 سنة وبحال وجود إنتانات فعّالة أو أمراض مناعية.
- يمنع استخدامه عند وجود دليل على فقر دم أو انحلال دم قبل التسريب، أو بحال وجود إنتان فعّال، أو إصابة كلوية.
- وهو أقل تكلفة من الـ IVIG بحوالي 35%.

#### 2-3-4 استئصال الطحال

- التوصيات الحالية تقترح تأجيل استئصال الطحال حتى 6 أشهر من التشخيص والعلاج عند البالغين، أما عند الأطفال يوصى باستئصال الطحال فقط بحال (وجود أعراض نزفية مع فشل جميع المعالجات الأخرى وبعد مضي 12 شهر على التشخيص) وذلك بسبب احتمال حدوث الشفاء العفوي عند نسبة كبيرة من الأطفال بالإضافة لزيادة خطر الإنتانات بعد استئصال الطحال خاصةً عند الأطفال تحت عمر 5 سنوات. [74]

## التأثيرات الجانبية: [75]

(a) زيادة خطر حدوث الإنتانات الجرثومية وخاصة العضويات ذات المحفظة، حيث يرتفع خطر حدوث الإنتان 5-30 ضعف خلال أول 90 يوم بعد الجراحة، ويصبح خطر تطور الإنتانات مدى الحياة 1-3 أضعاف الناس الأصحاء.

(b) زيادة خطر الخثار الوريدي (VTE) حوالي 30 ضعف بعد استئصال الطحال، وزيادة خطر حدوث احتشاء العضلة القلبية وفرط التوتر الرئوي، لأن الطحال هو المكان الأساسي لتصفية الصفائح وكريات الدم الحمراء.

(c) نسبة الوفيات حول الجراحة أقل من 1%، ومعظم المرضى يتحملون استئصال الطحال بدون اختلاطات.

## آلية التأثير: [76]

- ينقص استئصال الطحال من تخريب الصفائح لأنه يعتبر المكان الرئيسي لبلعمة الصفائح وإنتاج الأضداد الذاتية.

## توصيات استئصال الطحال: [77]

- عملية الاستئصال بحد ذاتها هي إجراء سليم ويمكن إجراؤه بالتنظير، وتبدأ الصفائح بالارتفاع بعد الجراحة وتصل للذروة بعد 1-2 أسبوع وتعود للتوازن بعد عدة أشهر، حوالي 80% من المرضى يحصل لديهم ارتفاع تعداد الصفائح بعد الجراحة و 60% منهم يحدث لديهم durable response.

- وقبل الجراحة يمكن تطبيق الستيرويدات القشرية أو الـ IVIG أو الـ Anti-D لرفع تعداد الصفائح بشكل عابر، أما نقل الصفائح يحتفظ به للحالات وجود نزف قبل العمل الجراحي.

- يجب إعطاء جميع المرضى لقاح الرئويات والسحائيات والمستدميات النزلية قبل الجراحة بأسبوعين على الأقل.

- يجب إعطاء الأطفال تحت عمر الـ 5 سنوات البنسلين وقائياً بعد الجراحة أما في الأعمار الأكبر لا يزال هذا الموضوع محط جدل بالممارسة الطبية، لكن معظم الأطباء يوصون باستخدام البنسلين وقائياً. [78]

## 2-3-5 الريتوكسيماب Rituximab

- أضداد وحيدة النسيلة موجهة ضد مستضد CD20 الموجود على سطح الخلايا البائية الباكرا والناضجة، يستخدم لعلاج العديد من الخباثات الدموية وأمراض المناعة الذاتية و أول ما استخدم كعلاج لـ ITP في عام 2000م.

- يفضل استخدامه كخط ثاني لعلاج ITP لأنه جيد التحمل مع معدل عالٍ نسبياً للاستجابة البديئة حوالي 60% من المرضى. [79]

## التأثيرات الجانبية: [80]

(a) الارتكاس التحسسي (الحُمى، الغثيان، الحكة، الصداع) ويشاهد عند 10% من المرضى بعد أول جرعة، ويمكن الوقاية منه بتسريب الدواء ببطء مع إعطاء جرعة من الستيروئيدات القشرية والاسيتامينوفين والانتبي هيسامين قبل التسريب.

(b) نقص الغلوبولينات المناعية لفترة طويلة عند 1-2% من المرضى مما يزيد من خطر الإنتان.

(c) زيادة خطر تفعيل بعض الإنتانات الفيروسية مثل التهاب الكبد B.

(d) ضعف الاستجابة للقاح الرئويات والمستدميات النزلية نمط B لمدة 6 أشهر على الأقل.

(e) داء المصل عند 5-10% من الأطفال.

(f) بعض الاختلاطات النادرة مثل نقص العدلات واعتلال المادة البيضاء البؤري والتي تشاهد عادة عند المصابين باضطرابات مناعية أو أمراض رئوية.

### آلية التأثير:

1) نقص عدد خلايا الذاكرة إيجابية CD20 مما يسبب نقص إنتاج الأضداد الموجهة ضد الصفائح، حيث يستمر

نقص مستويات الـ IgG, IgM عند بعض المرضى لمدة 5-11 شهر بعد المعالجة. [81]

2) يؤثر الريتوكسيماب على سلوك الخلايا التائية Tregs ، حيث تزداد نسبة Th1/Th2 كما نلاحظ زيادة في العدد وتحسناً في وظائف خلايا Tregs. [48]

### توصيات العلاج بالريتوكسيماب: [59]

- يجب إجراء معايرة للغلوبولينات المناعية و تنميط لمفاوي مناعي قبل البدء بالمعالجة لأن المرضى الذين يعانون من اضطرابات مناعية هم أكثر عرضة لنقص الغاما غلوبولين والانتانات بعد تطبيق الريتوكسيماب.
- يمنع استخدامه عند مرضى التهاب الكبد B.
- يستخدم بجرعة 375 مغ \ 2م أسبوعياً لمدة 4 أسابيع.
- المشاركة مع HDD عند المرضى المشخص لهم حديثاً ITP تعطي نتائج أفضل حيث يكون معدل الشفاء أعلى بالمعالجة المشتركة 63% بعد 6 أشهر مقابل 37% باستخدام الريتوكسيماب لوحده. [82]

### Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs) 6-3-2

- من الأدوية الحديثة التي تستخدم كخط ثانٍ في علاج ITP غير المستجيبة على الستيروئيدات القشرية، حيث سمحت الـ FDA باستخدام eltrombopag and romiplostim عند البالغين، كما سمحت باستخدام eltrombopag عند الأطفال فوق عمر السنة. [83]

## التأثيرات الجانبية: [84]

- (a) صداع، تعب، التهاب بلعوم وحنجرة.
- (b) ارتفاع حمائر الكبد عند 15% من المرضى.
- (c) زيادة خطر الخثار الشرياني والوريدي على الرغم من نقص الصفائح.
- (d) زيادة خطر تليف النقي.
- (e) Eltrombopag يسبب نقصاً بالحديد لأنه يعمل على خلط الحديد داخل الخلايا. [85]
- (f) الجرعات العالية من eltrombopag تزيد خطر الساد العيني.
- (g) قد تسبب زيادة بالصفائح فوق  $1000 \times 10^9 / \text{L}$  ، لذا يجب إيقاف المعالجة أو تخفيضها 25-50% عند ارتفاع الصفائح أكثر من  $400 \times 10^9 / \text{L}$ .

## آلية التأثير:

- الترومبوبويتين هو سيتوكين ينتج من خلايا الكبد والكلية، وظيفته تنظيم نضج وتطور النواءات وإنتاج الصفائح.
- فبعد تحرر TPO من خلايا الكبد إلى الدوران يرتبط الـ TPO مع مستقبلات (CD110) c-Mpl receptor الموجودة بشكل رئيسي على الخلايا المكونة للدم مما يؤدي إلى إنتاج النواءات الفتية والصفائح.
- يتطور لدى بعض المرضى أضداد ذاتية موجهة ضد هذا الدواء وهذه الأضداد لها تأثير متصالب على الـ TPO داخلي المنشأ مما يؤدي إلى تأثير عكسي ويزيد من نقص الصفائح الموجود، ولمنع هذا الاختلاط طوّر العلماء الجيل الثاني من TPO-RAs. [86]

## توصيات استخدام الـ TPO-RAs:

- بناءً على توصيات الـ ASH لعام 2011م يستخدم عند المرضى بحال النكس بعد استئصال الطحال مع وجود خطر للنزف، وعند المرضى مع وجود مضاد استطباب لاستئصال الطحال بعد فشل معالجة واحدة على الأقل من العلاجات المعروفة.
- وحسب توصيات عام 2019م يفضل استخدامها على الـ ريتوكسيماب أو استئصال الطحال كخط علاجي ثاني عند المرضى غير المستجيبين على الـ ستيروئيدات القشرية. [19]

- Eltrombopag يعطى عن طريق الفم قبل الوجبة بساعة أو بعدها بساعتين مع تجنب الأغذية الحاوية على الكلس والمعادن بفواصل 4 ساعات من تناول الدواء، بجرعة 25 مغ\ اليوم عند الأطفال الأصغر من 6 سنوات وجرعة 50 مغ\ اليوم عند الأطفال الأكبر، نسبة الاستجابة 85% مع ارتفاع الصفائح أكثر من  $50 \times 10^9 / \text{L}$  بعد أسبوعين من المعالجة. [87]
- Romiplostim يعطى تحت الجلد، نبدأ بجرعة 2-3 مكغ\ كغ\ أسبوع ترفع تدريجياً مع معايرة أسبوعية حتى تصل لجرعة 10 مكغ\ كغ\ أسبوع، تبدأ الصفائح بالارتفاع من اليوم 5 من العلاج وتصل إلى الذروة في اليوم 12-14. [88]
- Avatrombopag يعطى عن طريق الفم وقد بدأ استخدامه عام 2008م.

### 2-3-7 تدبير النزوف المهددة للحياة

- في حالات الرضوض والجراحات الإسعافية والنزوف الشديدة والمهددة للحياة مثل النزف الدماغي ICH يجب تقييم المريض بشكل جدي والبدء بالإسعافات الأولية اللازمة لإنقاذ حياته ( البدء بالسوائل الوريدية للحفاظ على الاستقرار الدوراني، نقل الدم عند اللزوم، تأمين الطريق الهوائي، بحال الشك بوجود نزف دماغي يجب إجراء طبقي محوري للدماغ)
- في هذه الحالات يجب المشاركة بين عدة معالجات للسيطرة على النزف ورفع تعداد الصفائح.
- يوصي الخبراء بالبدء بجرعة 1 غ\ كغ مع جرعة عالية من الستيروئيدات القشرية وريدياً، نقل الصفائح كل 4-8 ساعات رغم قلة فعالية هذا الإجراء بسبب سرعة تخريب الصفائح المنقولة بالأضداد الجواله في الدوران، ويفضل نقل الصفائح مباشرة بعد تسريب جرعة الـ IVIG. [19]
- يمكن استخدام العامل السابع المفعّل المشوب recombinant factor VIIa ومضادات حل الخثرة ( مثل أمينوكابروئيك أسيد) خاصة في نزوف الأغشية المخاطية. [89]
- قد نلجأ لاستئصال الطحال إسعافياً بحال وجود نزف مهدد للحياة مع عدم الاستجابة للمعالجات السابقة، وعادةً ما يجرى الاستئصال بعد إعطاء جرعة من الـ IVIG والستيروئيدات القشرية ونقل الصفائح، ويكون هؤلاء المرضى أكثر عرضة للاختلاطات التالية لاستئصال الطحال وخاصة الانتانات بالجراثيم ذات المحفظة.
- في حال فشل جميع الإجراءات للسيطرة على النزف ورفع تعداد الصفائح يمكن الاستعانة بفصادة البلازما للتخلص من الأضداد الصفيفية من نوع الـ IgM الموجودة بالدوران.

### 2-3-8 معالجات أخرى

تستخدم عند مرضى الـ ITP المعنّدة والناكسة، نذكر منها:

أولاً: Mycophenolate mofetil (MMF):

- يثبط الدورة الخلوية وينقص تكاثر الخلايا اللمفاوية التائية والبائية ويؤثر على وظيفة الخلايا التائية.
- يستخدم عند البالغين بجرعة بدئية 500 مغ مرتين يومياً وترفع تدريجياً مع المعايير المصلية إلى 1000-1500 مغ مرتين يومياً بحسب تحمل المريض، وعند الأطفال بجرعة 600 مغ \ 2م مرتين يومياً ، وتعطى لمدة 6-8 أسابيع.
- التأثيرات الجانبية: الصداع، سمية هضمية، اضطراب بوظائف الكبد، زيادة خطر الانتانات، يمنع استخدامه عند الحوامل. [59][90]

### ثانياً: Azathioprine (AZA):

- يثبط التكاثر الخلوي في الخلايا سريعة الانقسام مثل اللمفاويات عن طريق تثبيط اصطناع البيورينات ومنع إصلاح الـDNA.
- يستخدم بجرعة 150 مغ \ اليوم للبالغين، وعند الأطفال بجرعة 1-3 مغ \ كغ \ اليوم لمدة 4 أشهر.
- وجد أنّ استخدامه مع الستيروئيدات القشرية يعطي نتائج أفضل في علاج حالات الـITP المزمنة والمعدنة.
- التأثيرات الجانبية: سمية كبدية، التهاب البنكرياس، تثبيط نقوي. [91]

### ثالثاً: Cyclophosphamide:

- من المواد المؤلكلة التي تحرض الموت الخلوي المبرمج.
- يعطى فموياً بجرعة 1-2 مغ \ كغ \ اليوم، ويمكن إعطاؤه وريدياً بجرعة 100-500 مغ \ 2م \ الشهر على مدى 3 حلقات.
- يستخدم في علاج الـITP الناكسة بعد استئصال الطحال مع استجابة تامة عند 50 % من المرضى واستجابة جزئية عند 20% منهم.
- التأثيرات الجانبية: التهاب المثانة النزفي، تثبيط نقوي، عقم، الحبائث الثانوية، حيث يجب مراقبة CBC كل أسبوع مع الإلمامة الجيدة ( 2 لتر من السوائل يومياً على الأقل). [91]

### رابعاً: Cyclosporine:

- من مثبطات الكالسينورين التي تكبح عمل الخلايا التائية وتنقص تكاثر وتمايز الخلايا البائية.
- يستخدم بجرعة 2-6 مغ \ كغ \ اليوم لعدة أشهر.
- التأثيرات الجانبية: ارتفاع التوتر الشرياني، السمية الكلوية، التثبيط المناعي. [92]

#### خامساً: Rapamycin (also known as Sirolimus):

- يمنع تفعيل الخلايا التائية والبائية.
- التأثيرات الجانبية: ارتفاع كوليسترول الدم- ارتفاع التوتر الشرياني، عدم تحمل الغلوكوز، التثبيط المناعي. [93]

#### سادساً: Vinca Alkaloids: Vincristine and vinblastine:

- يمنع بلعمة الصفائح المغطاة بالأضداد عن طريق الارتباط بال tubulin وتثبيط بلعمة الأنابيب الدقيقة.
- يستخدم بجرعة 1.5 مغ\م\2 الأسبوع للفنكريستين و 6 مغ\م\2 الأسبوع للفنبلاستين لمدة 4 أسابيع.
- تستخدم في الحالات غير المستجيبة على المعالجات التقليدية، حيث يرتفع تعداد الصفائح خلال 5-7 أيام من بدء العلاج.
- التأثيرات الجانبية: اعتلال أعصاب محيطية، إمساك، قد يسبب الفنبلاستين تثبيط نقوي. [94]

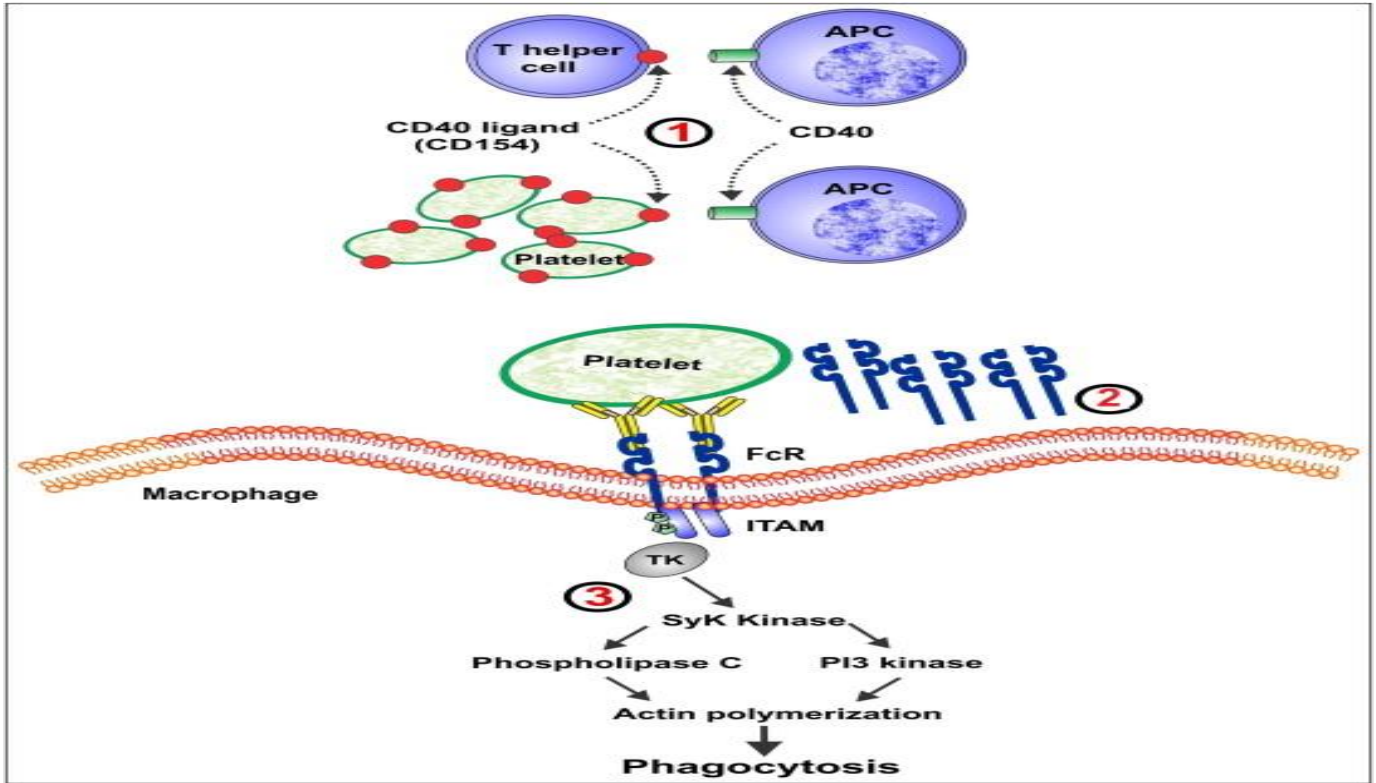
#### سابعاً: Danazol:

- هو مركب أندروجيني يعتقد أنه يؤثر على مستقبلات FC على الخلايا البالعة في الجهاز الشبكي البطاني وينقص تكاثر اللمفاويات وينقص مستويات السيتوكينات ماقبل الالتهابية ويحفز تمايز Treg.
- يعطى بجرعات خفيفة 25-50 مغ\م\2 اليوم لمدة 2-3 أشهر ويمكن استخدامه بجرعات عالية 300-400 مغ\ اليوم، وتكون الاستجابة بطيئة حيث يتأخر ارتفاع الصفائح لمدة شهر من بدء العلاج.
- التأثيرات الجانبية: يحرّض تشكل الأورام الكبدية (hepatoma) لذا يجب مراقبة وظائف الكبد باستمرار، زيادة خطر الخثار، يزيد خطر تطور سرطان البروستات. [95]

#### ثامناً: Dapsone:

- هو صاد حيوي وله تأثيرات مضادة للالتهاب ومعدلة للمناعة، آلية تأثيره غير واضحة ولكن يعتقد أنّ انحلال الدم الحُرّض بالأدوية يقلل من بلعمة الصفائح المغطاة بالأضداد.
- يعطى بجرعة 100 مغ\ اليوم عند البالغين و 1-2 مغ\ كغ\ اليوم عند الأطفال، وهو خيار علاجي مقبول كونه غير مكلف وجيد التحمل من قبل المرضى.
- التأثيرات الجانبية: ميتهيموغلوبينيemia، زيادة الحساسية الجلدية، نقص المحببات، فقر الدم، اختلاطات هضمية، انحلال الدم، يمنع إعطاؤه عند مرضى عوز ال G6PD لأنه يحرّض نوبة الانحلال. [96]

## 9-3-2 العلاجات الجديدة [97] Novel Therapies



الشكل 4-2

- بناءً على فهم الآلية المرضية المعقدة لـ ITP تم إيجاد أدوية حديثة (ماتزال قيد الدراسة والأبحاث التجريبية) بهدف إنقاص المراضة الناتجة عن العلاجات المختلفة وتحسين النتائج عند المرضى وتدبير الحالات غير المستجيبة على العلاجات المعروفة ومن هذه الأدوية نذكر:

1) أضداد تستهدف التفاعل بين CD40 and CD154 وبالتالي تحصر الارتباط بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية مثل (Toralizumab, Ruplizumab).

2) تثبيط مستقبلات الـ FC (مثل FcγRIIb) الموجودة على سطح البالعات والخلايا البائية، حيث تم تطوير جزيء FcγRIIb القابل للذوبان (SM 101) الذي ينافس المعقدات المناعية على الارتباط بمستقبلات FcγRIIb ويقلل تخريب الصفيحات المتواسط مناعياً، كما يمنع تشكيل خلايا الذاكرة البائية وبالتالي ينقص إنتاج الأضداد الموجهة ضد الصفيحات.

3) Fostamatinib: هو من مثبطات التيروسين كيناز (SYK-tyrosine kinase)، يمنع نقل إشارة التنشيط لمستقبلات FC في الطحال وبالتالي يقلل تخريب الصفيحات المتواسط بالأضداد.

4) علاجات جديدة تزيد إنتاج الصفيحات مثل amifostine, avatrombopag.

# الدراسة العملية

### 1-3 أهمية وخلفية الدراسة

- لما كان نقص الصفائح المناعية أحد أشيع الاضطرابات النزفية المكتسبة عند الأطفال والتي قد تؤثر على حياة الطفل ونشاطه وتطوره، وفي حالات نادرة قد تكون سبباً للوفاة، بالإضافة للتأثيرات الجانبية الناتجة عن الاستخدام المديد للبريدنيزلون والتكاليف المادية المترتبة على المعالجات الأخرى مثل الـ IVIG و Rituximab وعدم توفر المعالجات النوعية الحديثة في بلدنا حالياً
- كان لابد من البحث وإجراء الدراسات التجريبية لإيجاد علاج مناسب وفعال يحقق استجابة جيدة لدى المرضى مع تخفيف التأثيرات الجانبية وتقليل التكلفة المادية، ومن بين هذه العلاجات الجرعات العالية من الديكساميثازون.
- هناك اختلاف بين الدراسات العالمية بجرعة الديكساميثازون المستخدمة والفترة العلاجية وطريقة العلاج حيث:
  - 1) كانت دراسة Andersen أول دراسة لاستخدام الـ HDD كخيار علاجي عند البالغين المصابين بالـ ITP المزمنة بجرعة 40 مغ/ اليوم لمدة 4 أيام تكرر كل شهر لمدة 6 أشهر، مع استجابة جيدة عند جميع المرضى. [98]
  - 2) ومن ثم استخدم الـ HDD في علاج الـ ITP الحادة عند الأطفال والبالغين في دراسة GIMEMA الإيطالية متعددة المراكز بجرعة (عند الأطفال) 20 مغ/م<sup>2</sup>/ اليوم لمدة 4 أيام تكرر كل 14 يوم لمدة 4 حلقات متتالية ، مع نسبة استجابة جيدة (85.6%). [99]
  - 3) و أجريت دراسة في الصين بين عامي 2016 و 2018 للمقارنة بين استخدام HDD والبريدنيزلون كخط أول في علاج الـ ITP المشخصة حديثاً عند الأطفال باستخدام حلقة وحيدة من HDD بجرعة 0.6 مغ/كغ/ اليوم لمدة 4 أيام مع إمكانية تكرارها بعد أسبوعين بحال عدم الاستجابة. [100]

### 1-1-3 هدف الدراسة

- إثبات دور HDD في علاج نقص الصفائح المناعية المشخص حديثاً عند الأطفال من حيث:
  - سرعة رفع تعداد الصفائح.
  - استمرارية الاستجابة للعلاج بعد 6 أشهر من التشخيص والعلاج.
  - تخفيض التأثيرات الجانبية والتكلفة المادية.
- مقارنة نتائج العلاج بالجرعات العالية من الديكساميثازون مع العلاجات الأخرى المتبعة في الهيئة العامة لمستشفى الأطفال الجامعي بدمشق (الميتيل بریدنيزلون، IVIG).

### 2-1-3 مكان وزمان الدراسة

شعبة أمراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق ابتداءً من 1\5\2019 حتى 1\6\2020.

### 3-1-3 تصميم الدراسة

- دراسة تجريبية غير معشاة على 23 طفل مشخص لديهم ITP حديثاً دون تلقي أي علاج خارجي سابقاً.
- تطبيق جرعات عالية من الديكساميثازون ( 25 مغ/ م<sup>2</sup>/ اليوم ، الجرعة القصوى 40 مغ/ اليوم ) لمدة 4 أيام متتالية تكرر كل 14 يوم على مدى 4 حلقات.
- مقارنة فعالية HDD مع مجموعة أخرى مؤلفة من 57 طفل في دراسة سابقة للدكتور عثمان حمدان أجريت في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين تموز 1999م و تموز 2001م ، تم فيها مراقبة الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP لمدة 3 أيام حيث حصل الهجوع العفوي عند 23 طفل وتم تقسيم الباقي بصورة عشوائية إلى مجموعتين تضم كل منهما 17 طفل وتطبيق الميثيل بريدنيزلون على أحدهما و IVIG على المجموعة الثانية والمقارنة بينهما.
- المقارنة بين ال HDD و كل من الميثيل بريدنيزلون وال IVIG كخط علاج أول لنقص الصفيحات المناعي المشخص حديثاً عند الأطفال ، والمقارنة مع نتائج استخدام HDD في دراسات عالمية.

### 3-1-4 مجموعة الدراسة

#### أولاً: معايير الاشتمال: Inclusion criteria:

- 1) الأطفال بين عمر شهر و 14 سنة المشخص لهم ITP حديثاً مع وجود نقص صفيحات ( $PLT \geq 20 \times 10^9 / L$ ) ، مع أو بدون نزوف بالأغشية المخاطية (نزوف رطبة).
- 2) عدم تلقي أي علاج سابق للمرض.
- 3) موافقة الأهل على العلاج بعد شرح الخطة العلاجية المتبعة والتأثيرات الجانبية المحتملة والخيارات العلاجية الأخرى.
- 4) الموافقة على إجراء بزل نقي قبل البدء بالعلاج.

#### ثانياً: معايير الاستبعاد: Exclusion criteria:

- 1) تعداد صفيحات ( $PLT < 20 \times 10^9 / L$ ) عند التشخيص مع أو بدون أعراض نزفية.
- 2) تطبيق علاجات سابقة لدى المريض.
- 3) عدم موافقة الأهل على إجراء بزل النقي أو على الخطة العلاجية المتبعة.
- 4) وجود إصابة كبدية (ارتفاع خمائر الكبد أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي) أو قصور كلوي أو داء سكري أو أحد أمراض النسيج الضام.
- 5) قصة تحسس سابقة على أحد مركبات الستيروئيدات القشرية.

### 3-1-5 طريقة الدراسة

- تحديد الأطفال المصابين بال ITP حديثة التشخيص والمحققين لمعايير الاشتغال، وقد بلغ عددهم 23 طفل في الفترة الواقعة بين 2019/5/1 و 2020/6/1.
- إجراء ما يلي قبل البدء بالعلاج:
  - 1- تعداد دم كامل وصيغة CBC، ESR، اختبار كومبس المباشر (DAT)، غلوبولينات مناعية، خمائر الكبد (GPT)، Creat، قياس الضغط الشرياني وسكر الدم عند جميع المرضى .
  - 2- دراسة اللطاخة الدموية وبزل النقي عند جميع المرضى.
  - 3- دراسة مناعية: (ANA، Anti DNA، C<sub>3</sub>، C<sub>4</sub>)، عند جميع الأطفال فوق عمر ال 4 سنوات ( لم يتم إجراؤه بباقي الفئات العمرية نظراً للتكلفة المادية وعدم شيوع أمراض المناعة الذاتية بهذه الأعمار).
  - 4- أضداد الحمى C والعامل الاسترالي عند جميع المرضى.
  - 5- البحث عن سبب فقر الدم المرافق (بحال وجوده) وإجراء التحاليل المخبرية اللازمة بحسب حالة المريض مثل الشبكيات، Fe، TIBC، فيرتين.....
- موافقة الأهل المستنيرة على الخطة العلاجية المتبعة.
- تطبيق الحلقة الأولى من HDD وريدياً (في شعبة أمراض الدم) بجرعة 25 مغ/م<sup>2</sup>/اليوم (الجرعة القصوى 40مغ/اليوم) لمدة 4 أيام ثم فمويًا (مع المتابعة في عيادة أمراض الدم) بالجرعة نفسها في الحلقات الثلاثة التالية، وتعرف مدة الحلقة والمعالجة كما يلي:
  - 1- الحلقة العلاجية (Therapy cycle): الفترة الممتدة بين بداية الجرعة الحالية وبداية الجرعة التالية ومدتها 14 يوم.
  - 2- الخطة العلاجية (Therapy course): الفترة الممتدة بين بداية أول جرعة ونهاية آخر جرعة ومدتها 60 يوم.
- تحدد الاستجابة للعلاج وفق المعايير التالية:
  - 1- الاستجابة التامة (CR) complete response: وجود تعداد صفيحات  $PLT \geq 150 \times 10^9/L$ .
  - 2- الاستجابة الجزئية (PR) partial response: تعداد الصفيحات بين  $30 - 150 \times 10^9/L$  ل مع تحسن الأعراض النزفية.
  - 3- عدم الاستجابة (NR) no response: تعداد الصفيحات أقل من  $30 \times 10^9/L$ .

4- النكس (Relapse(R): نقص تعداد الصفائح لأقل من  $30 \times 10^9 / \text{L}$  مع أو بدون عودة الأعراض النزفية في أي وقت بعد حدوث الاستجابة البدئية.

- يتم تخريج الطفل من المشفى بعد تطبيق الحلقة الأولى بحال:
- 1- ارتفاع تعداد الصفائح أكثر من  $30 \times 10^9 / \text{L}$  مع غياب النزوف الرطبة.
- 2- غياب النزوف الرطبة بغض النظر عن تعداد الصفائح بشرط قدرة الأهل على المتابعة والمراقبة ومراجعة المشفى أو أي مركز طبي مجهز بحال حدوث أي طارئ.
- مراقبة تعداد الصفائح قبل وبعد الحلقة الأولى وقبل كل حلقة علاجية وبعد انتهاء العلاج، أي في الأيام التالية من الخطة العلاجية: 0، 4، 14، 28، 42، 60.
- كما تم مراقبة المرضى لكشف التأثيرات الجانبية بحال حدوثها وذلك بإجراء استجواب وفحص سريري مع قياس للوزن والضغط الشرياني وسكر الدم وخمائر الكبد ووظائف الكلية قبل كل حلقة علاجية.
- ومن ثم مراقبة تعداد الصفائح كل شهر لمدة 6 أشهر من إيقاف العلاج ويعتبر تعداد الصفائح أكثر من  $150 \times 10^9 / \text{L}$  مع غياب الأعراض النزفية في نهاية فترة المراقبة معياراً للاستجابة النهائية.
- مقارنة النتائج مع العلاج بكل من الميتيل بريدنيزلون والـ IVIG حسب الدراسة السابقة.
- مقارنة النتائج مع دراسات عالمية استخدمت الـ HDD في علاج الـ ITP حديثة التشخيص عند الأطفال.
- تم ملء استمارة خاصة للطفل تتضمن:

الاسم الثلاثي: اسم الأم: تاريخ الولادة:

السكن: الوزن: سطح الجسم:

رقم الإضبارة: رقم الهاتف: تاريخ القبول:

وجود إنتان سابق أولقاح أو قصة دوائية سابقة وتاريخ حدوثه:

الشكوى الرئيسية:

الموجودات الإيجابية بالفحص السريري:

عند القبول:

|          |     |          |    |       |     |             |    |     |     |     |
|----------|-----|----------|----|-------|-----|-------------|----|-----|-----|-----|
| Anti-DNA | ANA | C4       | C3 | ESR   | PLT | McV         | Hb | L   | N   | WBC |
|          |     |          |    |       |     |             |    |     |     |     |
|          | BP  | سكر الدم |    | Creat | GPT | كومبس مباشر |    | IgM | IgA | IgG |
|          |     |          |    |       |     |             |    |     |     |     |

الطاخة الدموية:

بزل النقي:

الاجراءات والتحاليل المتبعة لتحديد سبب فقر الدم (في حال وجوده):

التأثيرات الجانبية الملاحظة :

المتابعات اللاحقة:

| PLT | McV | Hb | L | N | WBC | تاريخ المتابعة                      |
|-----|-----|----|---|---|-----|-------------------------------------|
|     |     |    |   |   |     | بعد تطبيق الحلقة الأولى (اليوم 4)   |
|     |     |    |   |   |     | قبل تطبيق الحلقة الثانية (اليوم 14) |
|     |     |    |   |   |     | قبل تطبيق الحلقة الثالثة (اليوم 28) |
|     |     |    |   |   |     | قبل تطبيق الحلقة الرابعة (اليوم 42) |
|     |     |    |   |   |     | بعد نهاية الحلقة الرابعة (اليوم 60) |
|     |     |    |   |   |     | بعد شهر من انتهاء العلاج            |
|     |     |    |   |   |     | بعد شهرين من انتهاء العلاج          |
|     |     |    |   |   |     | بعد 3 أشهر                          |
|     |     |    |   |   |     | بعد 4 أشهر                          |
|     |     |    |   |   |     | بعد 5 أشهر                          |
|     |     |    |   |   |     | بعد 6 أشهر                          |

اسم وتوقيع ولي الأمر بعد موافقته على العلاج

## الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

### الجرعات العالية من الديكساميثازون في علاج نقص الصفائح المناعي المشخص حديثاً عند الأطفال

أنا الطيبية براءة نادر خلوف في قسم الأطفال في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى تحديد فعالية الديكساميثازون في علاج الـ ITP حديثة التشخيص عند الأطفال ويتضمن هذا البحث إجراء مايلي:

- 1- أخذ قصة مرضية مفصلة .
  - 2- إجراء فحص سريري كامل للطفل،
  - 3- إجراء الفحوص المخبرية المشخصة .
  - 4- تطبيق ديكساميثازون بجرعة 25 مغ/م/2 لمدة 4 أيام متتالية كل 14 يوم لمدة أربع حلقات متتالية مع مراقبة تعداد الصفائح قبل كل حلقة.
- أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة عن فعالية هذا الدواء في معالجة المرض.

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فالمشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

تحديد فعالية الديكساميثازون في علاج ال ITP المشخصة حديثاً عند الاطفال مقارنة بالبروتوكولات العلاجية الأخرى.

المخاطر:

تشمل التأثيرات الجانبية للديكساميثازون مثل: زيادة الشهية والوزن, العد, كوشينغ دوائي, عدم تحمل غلوكوز, احتباس السوائل, ألم بطني, قرحة هضمية, أعراض عصبية مثل الصداع وارتفاع التوتر داخل القحف..... علماً أن هذه التأثيرات نادرة الحدوث وسيتم مراقبة المريض بشكل دوري واتخاذ الاجراءات الوقائية اللازمة لتجنب حدوثها.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

توقيع ولي الأمر:

التاريخ: / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

## 2-3 التحليل الإحصائي

تم ترتيب النتائج ضمن جداول، ثم تحويلها إلى مخططات مناسبة حسب نوع العينة، ومن ثم تطبيق الاختبارات الإحصائية المناسبة لدراسة الفرضية الإحصائية مثل Chi-Square Test عند مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

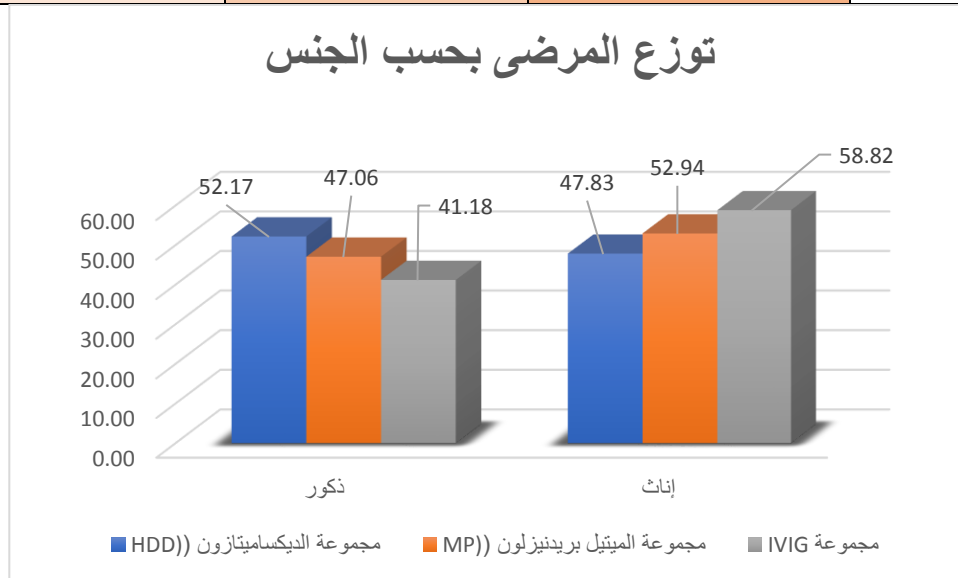
وهكذا فإن أي قيمة ال (Significance) P value أعلى من 0.05 يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض صدفة (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، والعكس بالعكس، حيث أن أي قيمة ل P value (Significance) أقل من 0.05 يعتبر الفرق حقيقي (أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية).

## 3-3 عرض النتائج والمناقشة

### أولاً: توزيع المرضى حسب الجنس:

الجدول 3-1: توزيع المرضى حسب الجنس

| الجنس           | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | مجموعة الميتيل بريدنيزلون (MP) | مجموعة IVIG |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| الذكور          | 12                          | 8                              | 7           |
| النسبة المئوية  | %52                         | %47.06                         | %41.18      |
| الإناث          | 11                          | 9                              | 10          |
| النسبة المئوية  | %48                         | %52.94                         | %58.82      |
| العدد الكلي     | 23                          | 17                             | 17          |
| الذكور : الإناث | 1.09                        | 0.88                           | 0.7         |



الشكل 3-1: المخطط التكراري لتوزيع المرضى حسب الجنس

ويُجرى اختبار Chi-Square باستخدام برنامج SPSS للمقارنة بين الـ HDD وكل من M.P و IVIG نجد النتائج التالية:

الجدول 3-2: توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية

|        |                   | Medicine                    |                               | Total  |
|--------|-------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|
|        |                   | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | مجموعة الميتيل برينيزلون (MP) |        |
| Gender | ذكور              | Count                       | 12                            | 8      |
|        |                   | % within Medicine           | 52,2%                         | 47,1%  |
|        | إناث              | Count                       | 11                            | 9      |
|        |                   | % within Medicine           | 47,8%                         | 52,9%  |
| Total  | Count             | 23                          | 17                            | 40     |
|        | % within Medicine | 100,0%                      | 100,0%                        | 100,0% |

الجدول 3-3: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية

|                                    | Value             | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square                 | ,102 <sup>a</sup> | 1  | ,749                              |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | ,000              | 1  | 1,000                             |
| Likelihood Ratio                   | ,102              | 1  | ,749                              |
| N of Valid Cases                   | 40                |    |                                   |

$$p - value = 0.749 > 0.05$$

أي أن توزيع المرضى حسب الجنس بين مجموعتي الدراسة (الأولى باستخدام HDD، والثانية باستخدام M.P) متجانس ولا توجد فروق معنوية بينهما.

الجدول 3-4: توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية

| Gender | ذكور              | Count             | Medicine                    |             | Total  |
|--------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-------------|--------|
|        |                   |                   | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | مجموعة IVIG |        |
| Gender | ذكور              | Count             | 12                          | 7           | 19     |
|        |                   | % within Medicine | 52,2%                       | 41,2%       | 47,5%  |
|        | إناث              | Count             | 11                          | 10          | 21     |
|        |                   | % within Medicine | 47,8%                       | 58,8%       | 52,5%  |
| Total  | Count             |                   | 23                          | 17          | 40     |
|        | % within Medicine |                   | 100,0%                      | 100,0%      | 100,0% |

الجدول 3-5: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب الجنس ضمن المجموعات الدوائية

|                                    | Value             | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square                 | ,474 <sup>a</sup> | 1  | ,491                              |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | ,136              | 1  | ,713                              |
| Likelihood Ratio                   | ,476              | 1  | ,490                              |
| N of Valid Cases                   | 40                |    |                                   |

$$p - value = 0.491 > 0.05$$

أي أن توزيع المرضى بحسب الجنس بين مجموعتي الدراسة (الأولى باستخدام HDD، والثانية باستخدام IVIG) متجانس ولا توجد فروق معنوية بينهما.

نلاحظ وجود رجحان طفيف لإصابة الذكور في دراستنا بنسبة 52%، مقابل رجحان طفيف لإصابة الإناث في الدراسة السابقة (52% في مجموعة MP و58% في مجموعة IVIG) دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعات الثلاث من حيث توزيع المرضى حسب الجنس.

وبالنظر إلى توزيع المرضى حسب الجنس بالمجموعات الثلاث معاً نجد أنّ النسبة متساوية تقريباً بين الجنسين مع رجحان طفيف للإناث وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية لانتشار وتوزيع المرض:

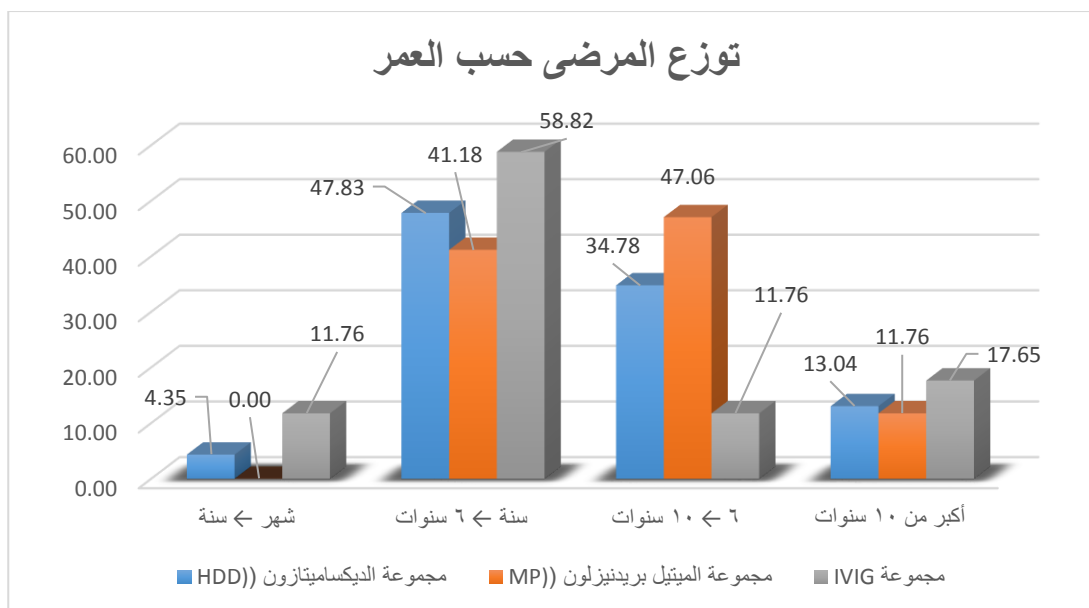
الجدول 3-6: توزيع المرضى حسب الجنس في دراستنا والدراسات السابقة

| الجنس       | عدد المرضى | النسبة المئوية |
|-------------|------------|----------------|
| الذكور      | 27         | 47.37%         |
| الإناث      | 30         | 52.63%         |
| العدد الكلي | 57         | 100%           |

### ثانياً: توزيع المرضى حسب العمر:

الجدول 3-7: توزيع المرضى حسب العمر.

| العمر            | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | النسبة المئوية | مجموعة الميتيل بريدنيزلون (MP) | النسبة المئوية | مجموعة IVIG | النسبة المئوية |
|------------------|-----------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|-------------|----------------|
| شهر - سنة        | 1                           | 4,35           | 0                              | 0,00           | 2           | 11,76          |
| سنة - 6 سنوات    | 11                          | 47,83          | 7                              | 41,18          | 10          | 58,82          |
| 6 - 10 سنوات     | 8                           | 34,78          | 8                              | 47,06          | 2           | 11,76          |
| أكبر من 10 سنوات | 3                           | 13,04          | 2                              | 11,76          | 3           | 17,65          |
| العدد الكلي      | 23                          | 100,00         | 17                             | 100,00         | 17          | 100,00         |



الشكل 20:- المخطط التكراري لتوزيع المرضى حسب العمر ضمن الدراسات الثلاثة.

الجدول 8-03: توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية

| Age * Medicine Crosstabulation |                  |                   |                                   |                                    |        |
|--------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------|
|                                |                  |                   | Medicine                          |                                    |        |
|                                |                  |                   | مجموعة<br>الديكساميثازون<br>(HDD) | مجموعة الميتيل<br>بريدنيزولون (MP) | Total  |
| Age                            | شهر ← سنة        | Count             | 1                                 | 0                                  | 1      |
|                                |                  | % within Medicine | 4,3%                              | 0,0%                               | 2,5%   |
|                                | سنة ← 6 سنوات    | Count             | 11                                | 7                                  | 18     |
|                                |                  | % within Medicine | 47,8%                             | 41,2%                              | 45,0%  |
|                                | سنوات 6 ← 10     | Count             | 8                                 | 8                                  | 16     |
|                                |                  | % within Medicine | 34,8%                             | 47,1%                              | 40,0%  |
|                                | أكبر من 10 سنوات | Count             | 3                                 | 2                                  | 5      |
|                                |                  | % within Medicine | 13,0%                             | 11,8%                              | 12,5%  |
| Total                          |                  | Count             | 23                                | 17                                 | 40     |
|                                |                  | % within Medicine | 100,0%                            | 100,0%                             | 100,0% |

الجدول 3-9: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية

### Chi-Square Tests

|                              | Value              | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) |
|------------------------------|--------------------|----|------------------------------------------|
| Pearson Chi-Square           | 1,216 <sup>a</sup> | 3  | ,749                                     |
| Likelihood Ratio             | 1,581              | 3  | ,664                                     |
| Linear-by-Linear Association | ,353               | 1  | ,552                                     |
| N of Valid Cases             | 40                 |    |                                          |

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,43.

$$p - value = 0.749 > 0.05$$

أي أن توزيع المرضى حسب العمر بين مجموعتي الدراسة (الأولى باستخدام HDD، والثانية باستخدام M.P) متجانس ولا توجد فروق معنوية بينهما.

الجدول 0-10: توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية

### Age \* Medicine Crosstabulation

|       |                   |                   | Medicine                          |             |       |
|-------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------|-------|
|       |                   |                   | مجموعة<br>الديكساميثازون<br>(HDD) | مجموعة IVIG | Total |
| Age   | شهر ← سنة         | Count             | 1                                 | 2           | 3     |
|       |                   | % within Medicine | 4,3%                              | 11,8%       | 7,5%  |
|       | سنة ← 6 سنوات     | Count             | 11                                | 10          | 21    |
|       |                   | % within Medicine | 47,8%                             | 58,8%       | 52,5% |
|       | سنوات 6 ← 10      | Count             | 8                                 | 2           | 10    |
|       |                   | % within Medicine | 34,8%                             | 11,8%       | 25,0% |
|       | أكبر من 10 سنوات  | Count             | 3                                 | 3           | 6     |
|       |                   | % within Medicine | 13,0%                             | 17,6%       | 15,0% |
| Total | Count             | 23                | 17                                | 40          |       |
|       | % within Medicine | 100,0%            | 100,0%                            | 100,0%      |       |

الجدول 0-11: اختبار كاي سكوير توزيع المرضى حسب العمر ضمن المجموعات الدوائية

### Chi-Square Tests

|                              | Value              | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) |
|------------------------------|--------------------|----|------------------------------------------|
| Pearson Chi-Square           | 3,152 <sup>a</sup> | 3  | ,369                                     |
| Likelihood Ratio             | 3,339              | 3  | ,342                                     |
| Linear-by-Linear Association | ,614               | 1  | ,433                                     |
| N of Valid Cases             | 40                 |    |                                          |

a. 5 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,27.

$$p - value = 0.369 > 0.05$$

أي أن توزع المرضى حسب العمر بين مجموعتي الدراسة (الأولى باستخدام HDD، والثانية باستخدام IVIG) متجانس ولا توجد فروق معنوية بينهما.

نلاحظ أنّ الشريحة العمرية الأكثر إصابة عند التشخيص هي بين سنة حتى 6 سنوات في مجموعتي HDD (بنسبة 48%) ومجموعة IVIG (بنسبة 59%) بينما كانت الشريحة العمرية الأكثر إصابة في مجموعة الـ MP بين 6 حتى 10 سنوات بنسبة 47%، دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعات الثلاث من حيث توزع المرضى حسب العمر.

وبلغ العمر الوسطي للإصابة في دراستنا 72.5 شهر (6 سنوات) وهذا يتوافق مع دراسة د. عثمان حمدان حيث كان العمر الوسطي 5.8 سنوات.

وبالنظر إلى توزع المرضى حسب العمر في المجموعات الثلاث معاً كما في الجدول رقم (12-3)، نلاحظ أنّ العمر الأشيع للإصابة هو بين سنة وست سنوات وهذا يتوافق مع النسب العالمية لانتشار وتوزع المرض:

الجدول 0-12: توزع المرضى حسب العمر في الدراسات الثلاثة.

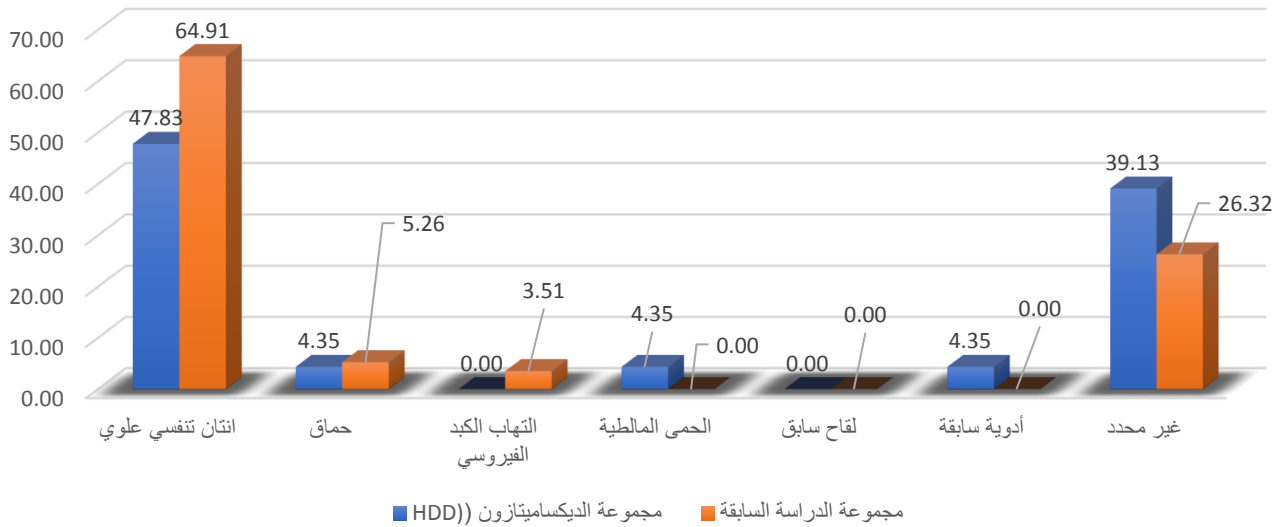
| العمر            | عدد المرضى | النسبة المئوية |
|------------------|------------|----------------|
| شهر ← سنة        | 3          | 4,35           |
| سنة ← 6 سنوات    | 28         | 47,83          |
| 6 ← 10 سنوات     | 18         | 34,78          |
| أكبر من 10 سنوات | 8          | 13,04          |
| العدد الكلي      | 57         |                |

### ثالثاً: الأعراض أو الإصابات السابقة للمظاهر الدموية:

الجدول 0-13: الإصابة السابقة للأعراض الدموية.

| الأعراض أو الإصابات السابقة | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | النسبة المئوية | مجموعة الدراسة السابقة | النسبة المئوية |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| انتان تنفسي علوي            | 11                          | 47,83          | 37                     | 64,91          |
| حماق                        | 1                           | 4,35           | 3                      | 5,26           |
| التهاب الكبد الفيروسي       | 0                           | 0,00           | 2                      | 3,51           |
| الحمى المالطية              | 1                           | 4,35           | 0                      | 0,00           |
| لقاح سابق                   | 0                           | 0,00           | 0                      | 0,00           |
| أدوية سابقة                 | 1                           | 4,35           | 0                      | 0,00           |
| غير محدد                    | 9                           | 39,13          | 15                     | 26,32          |
| العدد الكلي                 | 23                          | 100,00         | 57                     | 100,00         |

### الأعراض أو الإصابات السابقة للتظاهرات الدموية



الشكل 0-3: المخطط التكراري للإصابات السابقة للمرض

مما سبق نجد مايلي:

- كان الإنتان التنفسي العلوي أشيع الإصابات السابقة لحدوث الـ ITP عند الأطفال بنسبة 48% في دراستنا و 65% في دراسة د. عثمان حمدان، وهذا يتماشى مع ماهو معروف عالمياً عن الـ ITP.
- وجود الحماق بنسبة متقاربة بين الدراستين.

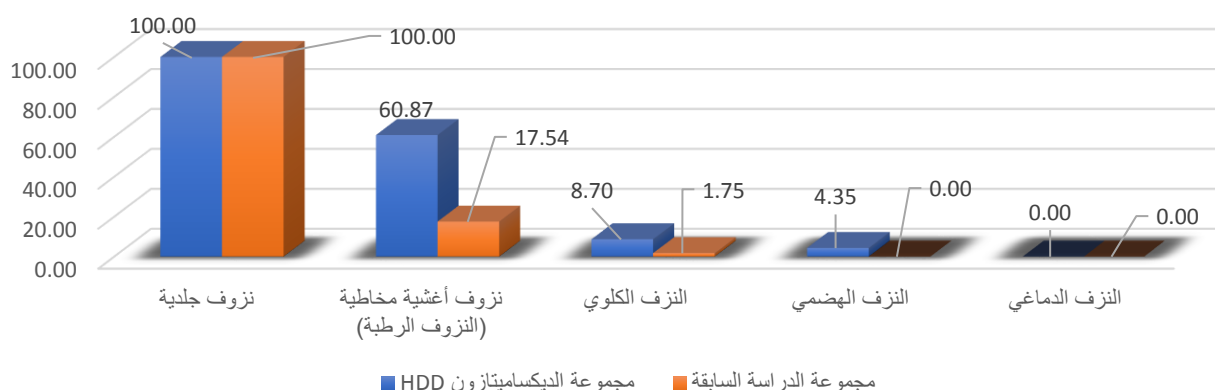
- غياب الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي في دراستنا و وجودها عند مريضين في الدراسة السابقة بنسبة 3.5%.
- وجود إصابة وحيدة بالحمى المالطية في دراستنا بنسبة 4.3% وغيابها في الدراسة السابقة.
- وجود قصة تناول أدوية ( سفترياكسون – حقن عضلي ) عند مريض واحد في دراستنا وغيابها في الدراسة السابقة.
- عدم وجود قصة لقاح سابق ( خاصة الـ MMR) في الدراستين.
- لم نلاحظ أية شكاية سابقة عند 39% من المرضى وقد يعود السبب لعدم وجود أعراض انتانية واضحة تستدعي انتباه الأهل أو وجود فترة زمنية طويلة نسبياً بين حدوث الإصابة الإنتانية وظهور الأعراض الدموية.

#### رابعاً: التظاهرات الدموية الملاحظة لدى المرضى:

الجدول 3-14: التظاهرات الدموية.

| النسبة المئوية | مجموعة الدراسة السابقة | النسبة المئوية | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | التظاهرات الدموية                     |
|----------------|------------------------|----------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 100,00         | 57                     | 100,00         | 23                          | النزوف الجلدية                        |
| 17,54          | 10                     | 60,87          | 14                          | نزوف الأغشية المخاطية (النزوف الرطبة) |
| 1,75           | 1                      | 8,70           | 2                           | النزف الكلوي                          |
| 00,            | 0                      | 4,35           | 1                           | النزف الهضمي                          |
| 00,            | 0                      | 00,            | 0                           | النزف الدماغي                         |
|                | 57                     |                | 23                          | العدد الكلي                           |

#### التظاهرات الدموية الملاحظة لدى المرضى



الشكل 3-4: المخطط التكراري للتظاهرات الدموية

نلاحظ من الجدول السابق أن:

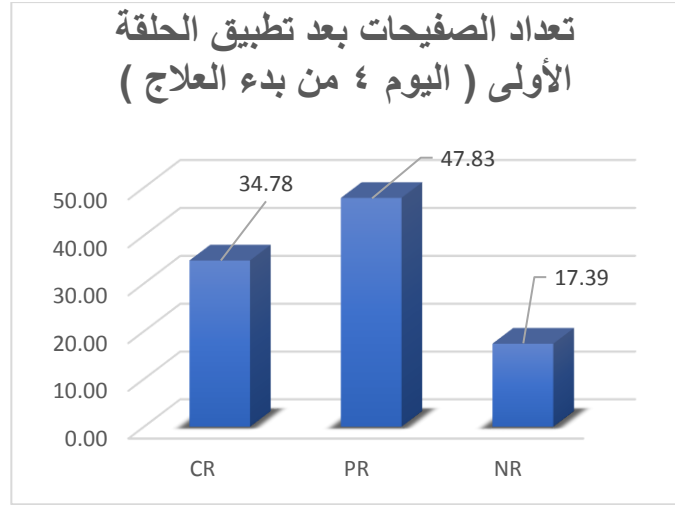
- النزوف الجلدية الجافة (نمشات، فرفريات، كدمات) كانت العرض المسيطر والمُشاهد عند جميع المرضى في كلا الدراستين.
- النزوف الرطبة موجودة عند 14 مريض في دراستنا بنسبة 61%، مقابل 10 مريض في دراسة د. عثمان حمدان بنسبة 18%.
- النزف الكلوي عند مريضين في دراستنا ومريض واحد في الدراسة السابقة، بينما النزف الهضمي (إقياء مدمى) حدث عند مريض واحد فقط في دراستنا.
- غياب النزوف الدماغية في كلا الدراستين.
- وهذا يتوافق مع الإحصائيات العالمية بأن النزوف الحاصلة عند مرضى ITP هي نزوف جلدية غالباً أو نزوف رطبة خفيفة إلى متوسطة الشدة مع ندرة حدوث النزوف الدماغية والنزوف المهددة للحياة.

#### خامساً : تعداد الصفائح بعد تطبيق الحلقة الأولى ( اليوم 4 من بدء العلاج ):

الجدول 0-15: تعداد الصفائح بعد تطبيق الحلقة الأولى.

| النسبة المئوية | عدد المرضى | الاستجابة للعلاج بـ HDD                   |
|----------------|------------|-------------------------------------------|
| 34,78          | 8          | CR<br>( $10^9/ل \leq 150 \leq PLT$ )      |
| 47,83          | 11         | PR<br>( $10^9/ل \leq 150 - 30 \leq PLT$ ) |
| 17,39          | 4          | NR<br>( $10^9/ل > 30 \leq PLT$ )          |
| 100,00         | 23         | العدد الكلي                               |

الشكل 5-0: المخطط التكراري لتعداد الصفائح بعد تطبيق الحلقة الأولى



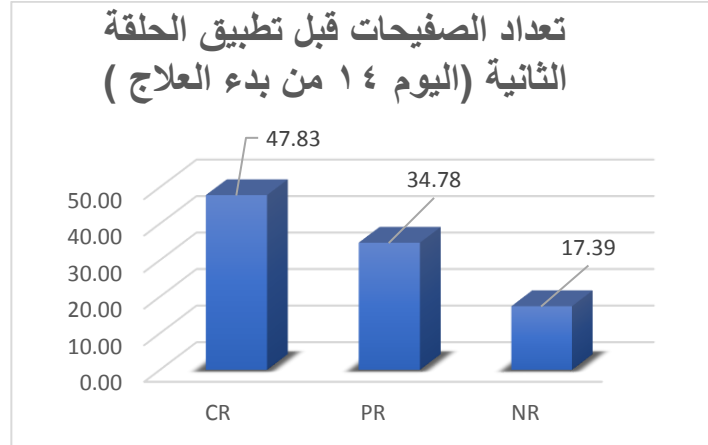
- نلاحظ من الجدول السابق حدوث الاستجابة التامة عند 35% من المرضى بعد أول حلقة علاجية، وهذا يتوافق مع دراسة Mazzucconi [99] الإيطالية حيث حدثت الاستجابة التامة عند 38% من المرضى، بينما كانت بنسبة أعلى (78%) في دراسة Jie Ma [100] الصينية وقد يعود ذلك لكبر حجم العينة في هذه الدراسة مقارنة بدراستنا. (الجدول رقم 3-35)
- فقد حدث ارتفاع تعداد الصفائح أكثر من  $30 \times 10^9/L$  مع غياب النزوف الرطبة (الاستجابة الباكرة) عند 83% تقريباً من المرضى، وهذا يتوافق مع الدراسة الإيطالية (81%) مقابل نسبة عالية للاستجابة الباكرة في الدراسة الصينية (93.6%).
- هذا يدعم دور ال HDD في سرعة رفع تعداد الصفائح وبالتالي زوال الأعراض النزفية و إمكانية التخريج من المستشفى ومتابعة العلاج فموياً في الحلقات التالية.
- احتاج اثنان من المرضى غير المستجيبين للاستشفاء والمراقبة بسبب استمرار النزوف الرطبة لديهم، بينما تم تخريج الباقي بسبب غياب النزوف الرطبة وقرب مكان الإقامة ووعي الأهل وقدرتهم على المتابعة الدقيقة.

**سادساً: تعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الثانية ( اليوم 14 من بدء العلاج ):**

الجدول 0-16: تعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الثانية.

| النسبة المئوية | عدد المرضى | الاستجابة للعلاج بـ HDD                                   |
|----------------|------------|-----------------------------------------------------------|
| 47,83          | 11         | CR<br>( $150 \leq \text{PLT} \times 10^9/\text{L}$ )      |
| 34,78          | 8          | PR<br>( $30 \leq \text{PLT} \times 10^9/\text{L} < 150$ ) |
| 17,39          | 4          | NR<br>( $\text{PLT} \times 10^9/\text{L} < 30$ )          |
| 100,00         | 23         | العدد الكلي                                               |

الشكل 0-6: المخطط التكراري لتعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الثانية.



نلاحظ بالمقارنة مع الجدول السابق رقم (3-15) تطور الاستجابة التامة (CR) عند 3 من المرضى الذين أبدوا استجابة جزئية بعد الحلقة الأولى لترتفع نسبة الاستجابة التامة باليوم 14 إلى 48 % تقريباً.

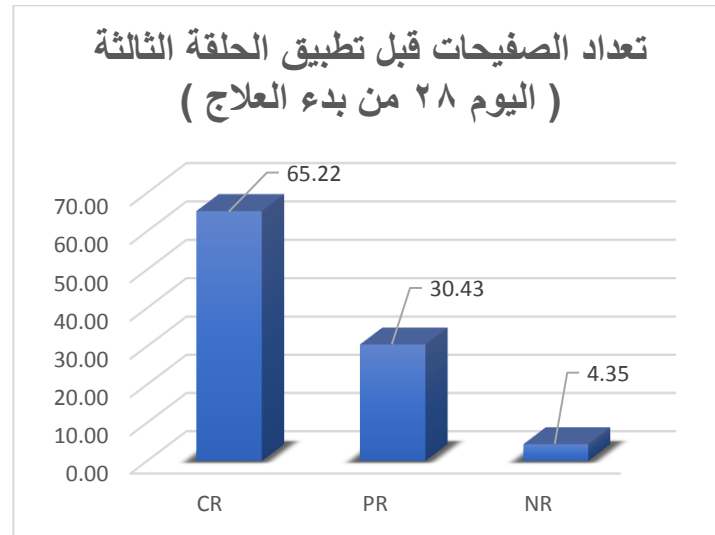
بينما بقي تعداد الصفائح أقل من  $30 \times 10^9/\text{L}$  (NR) عند 4 من المرضى وبإعادة تعداد الصفائح بعد تطبيق الحلقة الثانية عند هؤلاء المرضى (أي باليوم 18 من الخطة العلاجية) أبدى ثلاثة منهم استجابة جزئية بينما بقي مريض واحد بتعداد صفائح أقل من  $30 \times 10^9/\text{L}$  مع غياب المظاهر النزفية لديه.

**سابعاً: تعداد الصفحات قبل تطبيق الحلقة الثالثة ( اليوم 28 من بدء العلاج ):**

الجدول 0-17: تعداد الصفحات قبل تطبيق الحلقة الثالثة.

| الاستجابة للعلاج بـ HDD                    | عدد المرضى | النسبة المئوية |
|--------------------------------------------|------------|----------------|
| CR<br>( $10 \times 150 \leq \text{PLT}$ )  | 15         | 65,22          |
| PR<br>( $10 \times 150 - 30 \text{ PLT}$ ) | 7          | 30,43          |
| NR<br>( $10 \times 30 > \text{PLT}$ )      | 1          | 4,35           |
| العدد الكلي                                | 23         | 100,00         |

الشكل 3-7: المخطط التكراري لتعداد الصفحات بعد تطبيق الحلقة الثالثة.



نلاحظ زيادة عدد المرضى الذين أبدوا استجابة للعلاج حيث بلغت نسبة الاستجابة التامة 65%، والاستجابة الجزئية 30% من المرضى، بينما استمر عدم الاستجابة عند مريض واحد تطورت لديه نزوف رطبة (رعاف) استدعى قبوله للاستشفاء قبل يومين من تطبيق الحلقة الثالثة.

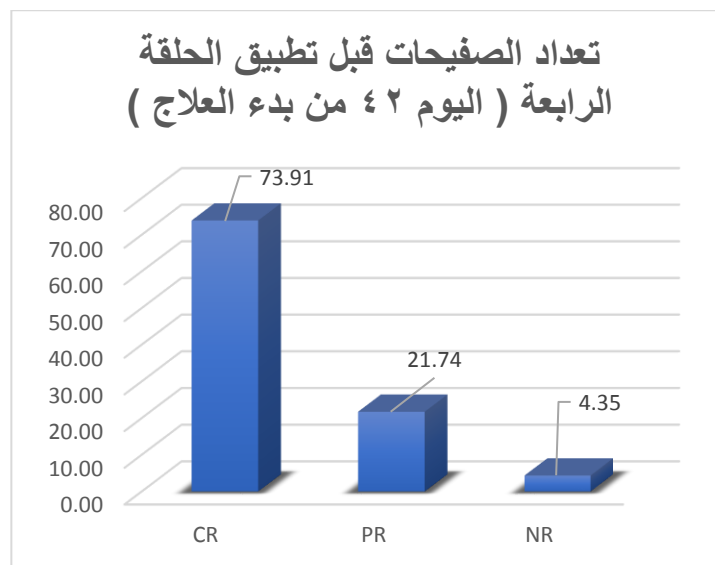
أي حدث ارتفاع تعداد الصفائح فوق  $30 \times 10^9 / \text{L}$  بعد شهر من العلاج (الاستجابة البدئية) عند 95.6% من المرضى في دراستنا، وهذا يتناسب مع نتائج دراسات المقارنة حيث بلغت نسبة الاستجابة البدئية (89%) في الدراسة الإيطالية، و 93.6% في الدراسة الصينية كما هو موضح بالجدول رقم (35-3).

### ثامناً: تعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الرابعة ( اليوم 42 من بدء العلاج ):

الجدول 3-18: تعداد الصفائح قبل تطبيق الحلقة الرابعة.

| الاستجابة للعلاج بـ HDD                                     | عدد المرضى | النسبة المئوية |
|-------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| CR<br>( $150 \leq \text{PLT} \times 10^9 / \text{L}$ )      | 17         | 73,91          |
| PR<br>( $30 \leq \text{PLT} < 150 \times 10^9 / \text{L}$ ) | 5          | 21,74          |
| NR<br>( $\text{PLT} < 30 \times 10^9 / \text{L}$ )          | 1          | 4,35           |
| العدد الكلي                                                 | 23         | 100,00         |

الشكل 3-8: المخطط التكراري لتعداد الصفائح بعد تطبيق الحلقة الرابعة.



نجد من الجدول السابق تطور الاستجابة التامة عند مريضين من الذين أبدوا استجابة جزئية للعلاج سابقاً لتصبح نسبة الاستجابة التامة تقريباً 74% والجزئية 22%، واستمر المريض نفسه بعدم حدوث الاستجابة دون تطور نزوف رطبة أو مهددة للحياة لديه.

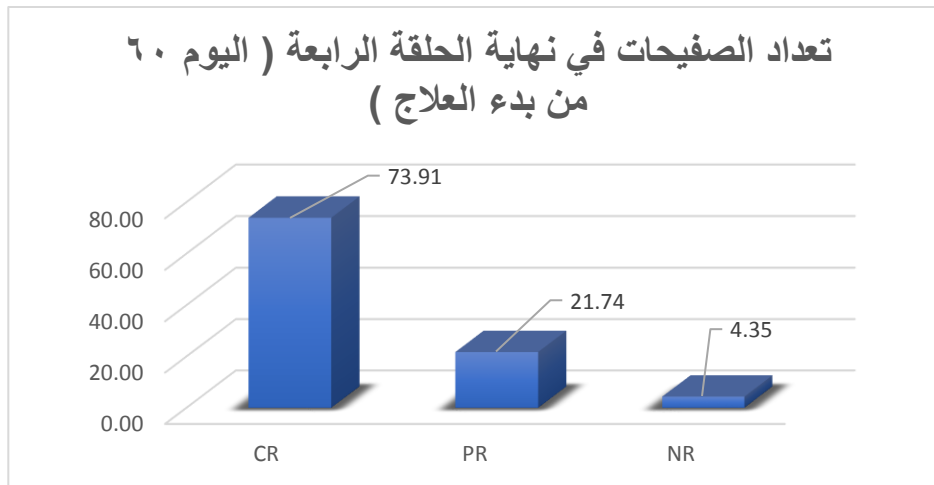
وبالمقارنة مع الدراسة الإيطالية نجد حدوث الاستجابة التامة عند 86% من المرضى باليوم 42 من الخطة العلاجية.

#### تاسعاً: تعداد الصفائح في نهاية الحلقة الرابعة ( اليوم 60 من بدء العلاج ):

الجدول 0-19: تعداد الصفائح في نهاية الحلقة الرابعة.

| النسبة المئوية | عدد المرضى | الاستجابة للعلاج بـ HDD                                   |
|----------------|------------|-----------------------------------------------------------|
| 73,91          | 17         | CR<br>( $150 \leq \text{PLT} < 10^9/\text{L}$ )           |
| 21,74          | 5          | PR<br>( $30 \leq \text{PLT} < 150 \times 10^9/\text{L}$ ) |
| 4,35           | 1          | NR<br>( $\text{PLT} < 30 \times 10^9/\text{L}$ )          |
| 100,00         | 23         | العدد الكلي                                               |

الشكل 3-9: المخطط التكراري لتعداد الصفائح في نهاية الحلقة الرابعة.



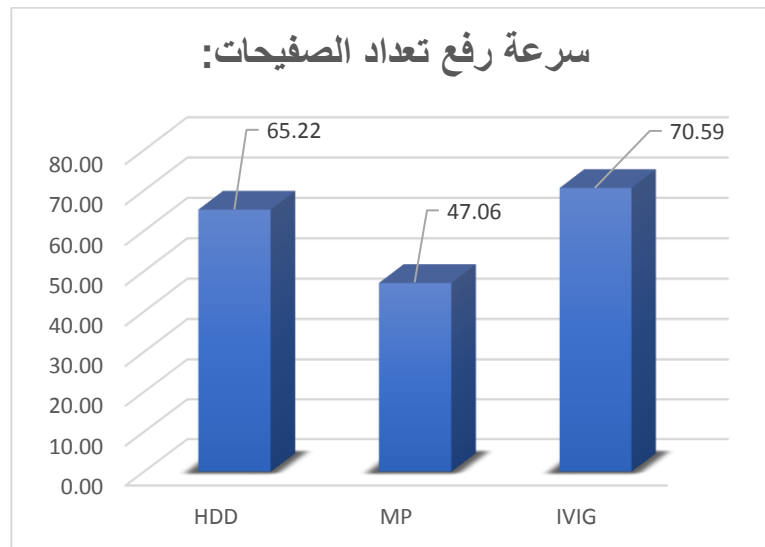
لم تتغير نسبة الاستجابة التامة بعد تطبيق الحلقة الرابعة عن نسبتها قبل التطبيق (أي باليوم 42 و 60 من الخطة العلاجية) ، وهذا ما وجد أيضاً في الدراسة الإيطالية حيث حدثت الاستجابة التامة بنسبة 86% باليوم 42 و 89% باليوم 60 ، وهذا يقترح إمكانية تقليل الفترة العلاجية إلى 3 حلقات بدلاً من 4 بعد إجراء دراسات تجريبية معشاة لإثبات فعالية هذه الخطة العلاجية.

#### عاشراً: سرعة رفع تعداد الصفائح (تعداد الصفائح $PLT \leq 50 \times 10^9/L$ باليوم الرابع للعلاج):

الجدول 3-20: سرعة رفع تعداد الصفائح.

| النسبة المئوية % | $PLT \leq 50 \times 10^9/L$ | العلاج |
|------------------|-----------------------------|--------|
| 65,22            | 15:23                       | HDD    |
| 47,06            | 8:17                        | M.P    |
| 70,59            | 12:17                       | IVIG   |

الشكل 3-10: المخطط التكراري لسرعة رفع تعداد الصفائح.



وبإجراء اختبار كاي مربع كانت النتائج كالتالي:

الجدول 0-21: سرعة رفع تعداد الصفائح.

**Medicine \* Response Crosstabulation**

|          |     |                   | Response |       |        |
|----------|-----|-------------------|----------|-------|--------|
|          |     |                   | YES      | NO    | Total  |
| Medicine | HDD | Count             | 15       | 8     | 23     |
|          |     | % within Medicine | 65,2%    | 34,8% | 100,0% |
|          | MP  | Count             | 8        | 9     | 17     |
|          |     | % within Medicine | 47,1%    | 52,9% | 100,0% |
| Total    |     | Count             | 23       | 17    | 40     |
|          |     | % within Medicine | 57,5%    | 42,5% | 100,0% |

الجدول 0-22: اختبار كاي سكوير لسرعة رفع تعداد الصفائح.

|                                    | Value              | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|------------------------------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 1,319 <sup>a</sup> | 1  | ,251                                     |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | ,681               | 1  | ,409                                     |
| Likelihood Ratio                   | 1,320              | 1  | ,251                                     |
| N of Valid Cases                   | 40                 |    |                                          |

$$p - value = 0.251 > 0.05$$

الجدول 3-23: سرعة رفع تعداد الصفائح.

**Medicine \* Response Crosstabulation**

|          |      |                   | Response |       |        |
|----------|------|-------------------|----------|-------|--------|
|          |      |                   | YES      | NO    | Total  |
| Medicine | HDD  | Count             | 15       | 8     | 23     |
|          |      | % within Medicine | 65,2%    | 34,8% | 100,0% |
|          | IVIG | Count             | 12       | 5     | 17     |
|          |      | % within Medicine | 70,6%    | 29,4% | 100,0% |
| Total    |      | Count             | 27       | 13    | 40     |
|          |      | % within Medicine | 67,5%    | 32,5% | 100,0% |

الجدول 0-24: اختبار كاي سكوير لسرعة رفع تعداد الصفائح.

|                                    | Value             | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square                 | ,129 <sup>a</sup> | 1  | ,720                              |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | ,000              | 1  | ,986                              |
| Likelihood Ratio                   | ,129              | 1  | ,719                              |
| N of Valid Cases                   | 40                |    |                                   |

$$p - value = 0.720 > 0.05$$

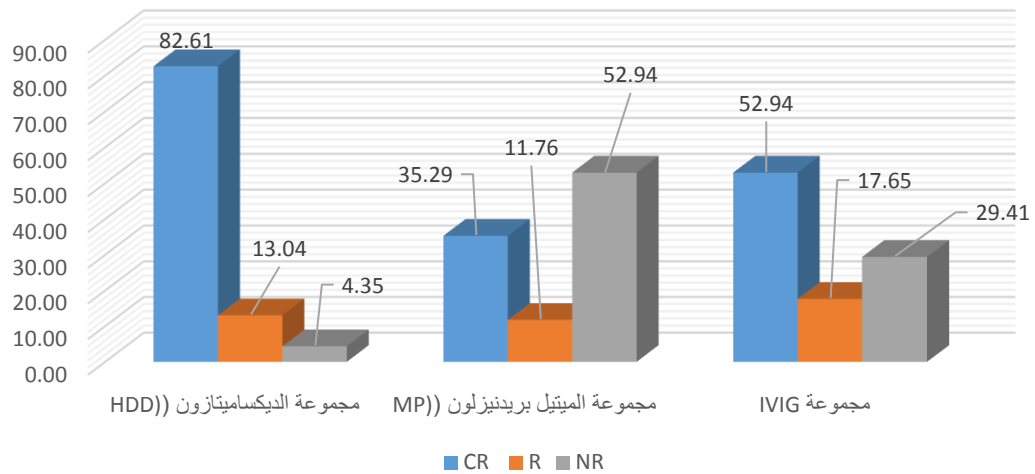
- تم اختيار اليوم الرابع للمقارنة أي بعد انتهاء تطبيق الحلقة الأولى من HDD وانتهاء الشوط العلاجي من MP (3 أيام) و بعد يومين من تطبيق IVIG وتم اعتماد الرقم  $50 \leq PLT \times 10^9/L$  لإمكانية المقارنة مع الدراسة السابقة للد. عثمان حمدان.
- نلاحظ أنّ سرعة رفع تعداد الصفائح متقاربة بين مجموعتي الـ HDD والـ IVIG (65%، 70% على التوالي) مع تفوق بسيط للـ IVIG دون وجود فارق إحصائي هام بينهما (P-value = 0.72).
- نلاحظ فرق نسبي واضح في سرعة رفع تعداد الصفائح باليوم الرابع من العلاج بين مجموعة الـ MP (47% )، مقابل 65% من المرضى في دراستنا رغم عدم وجود فارق إحصائي هام بين الدراستين (P-value = 0.251) وقد يفسر ذلك بصغر حجم العينة المدروسة.
- وبالنظر إلى التكلفة المادية العالية للغلوبولينات المناعية الوريدية مقارنة بالديكساميثازون فيمكن اعتبار الـ HDD خيار علاجي جيد في رفع تعداد الصفائح بسرعة خاصة عند وجود نزوف شديدة أو مهددة للحياة.

#### أحد عشر : الاستجابة النهائية والنكس بعد 6 أشهر من العلاج:

الجدول 0-25: الاستجابة النهائية للعلاج

| الاستجابة النهائية للعلاج                 | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | النسبة المئوية | مجموعة الميتيل بريدنيزلون (MP) | النسبة المئوية | مجموعة IVIG | النسبة المئوية |
|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|-------------|----------------|
| $PLT \leq 150 \times 10^9/L$              | 19                          | 82,61          | 6                              | 35,29          | 9           | 52,94          |
| النكس (R) Recurrence                      | 3                           | 13,04          | 2                              | 11,76          | 3           | 17,65          |
| عدم الاستجابة NR $PLT > 30 \times 10^9/L$ | 1                           | 4,35           | 9                              | 52,94          | 5           | 29,41          |
| العدد الكلي                               | 23                          | 100,00         | 17                             | 100,00         | 17          | 100,00         |

## الاستجابة النهائية بعد ٦ أشهر من العلاج



الشكل 11-3: المخطط التكراري للاستجابة النهائية للعلاج.

الجدول 26-0: الاستجابة النهائية للعلاج

### Healing \* Medicine Crosstabulation

|         |                   |                   | Medicine |        | Total  |
|---------|-------------------|-------------------|----------|--------|--------|
|         |                   |                   | HDD      | MP     |        |
| Healing | CR                | Count             | 19       | 6      | 25     |
|         |                   | % within Medicine | 82,6%    | 35,3%  | 62,5%  |
|         | النكس             | Count             | 3        | 2      | 5      |
|         |                   | % within Medicine | 13,0%    | 11,8%  | 12,5%  |
|         | NR                | Count             | 1        | 9      | 10     |
|         |                   | % within Medicine | 4,3%     | 52,9%  | 25,0%  |
| Total   | Count             |                   | 23       | 17     | 40     |
|         | % within Medicine |                   | 100,0%   | 100,0% | 100,0% |

الجدول 0-27: اختبار كاي سكوير للاستجابة النهائية للعلاج.

#### Chi-Square Tests

|                              | Value               | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) |
|------------------------------|---------------------|----|------------------------------------------|
| Pearson Chi-Square           | 12,747 <sup>a</sup> | 2  | ,002                                     |
| Likelihood Ratio             | 13,763              | 2  | ,001                                     |
| Linear-by-Linear Association | 11,937              | 1  | ,001                                     |
| N of Valid Cases             | 40                  |    |                                          |

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,13.

$$p - value = 0.002 < 0.05$$

الجدول 0-28: الاستجابة النهائية للعلاج

#### Healing \* Medicine Crosstabulation

|         |                   |                   | Medicine |        |       |
|---------|-------------------|-------------------|----------|--------|-------|
|         |                   |                   | HDD      | IVIG   | Total |
| Healing | CR                | Count             | 19       | 9      | 28    |
|         |                   | % within Medicine | 82,6%    | 52,9%  | 70,0% |
|         | النكس             | Count             | 3        | 3      | 6     |
|         |                   | % within Medicine | 13,0%    | 17,6%  | 15,0% |
|         | NR                | Count             | 1        | 5      | 6     |
|         |                   | % within Medicine | 4,3%     | 29,4%  | 15,0% |
| Total   | Count             | 23                | 17       | 40     |       |
|         | % within Medicine | 100,0%            | 100,0%   | 100,0% |       |

الجدول 3-29: اختبار كاي سكوير للاستجابة النهائية للعلاج.

| Chi-Square Tests             |                    |    |                                   |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|
|                              | Value              | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
| Pearson Chi-Square           | 5,461 <sup>a</sup> | 2  | ,065                              |
| Likelihood Ratio             | 5,659              | 2  | ,059                              |
| Linear-by-Linear Association | 5,214              | 1  | ,022                              |
| N of Valid Cases             | 40                 |    |                                   |

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,55.

$$p - value = 0.065 > 0.05$$

- نلاحظ مما سبق: حدوث الاستجابة ( $PLT \leq 150 \times 10^9/L$ ) بعد 6 أشهر من العلاج عند 82.6% من المرضى في دراستنا باستخدام HDD مقابل 35% فقط من المرضى في دراسة د. عثمان حمدان باستخدام MP ، وبإجراء اختبار كاي مربع نجد قيمة  $P\text{-value} = 0.002 < 0.05$  ، أي توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين لصالح مجموعة HDD وهذا يعطي الأفضلية لاستخدام HDD على الـ MP من حيث المحافظة على استمرار ارتفاع الصفائح بعد 6 أشهر من إيقاف العلاج.

- كما نلاحظ استمرار الاستجابة بعد 6 أشهر من العلاج عند 53% تقريباً من المرضى في دراسة د. عثمان حمدان باستخدام الـ IVIG مقارنة مع 82.6% من المرضى في مجموعتنا، وبإجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة  $P\text{-value} = 0.065 > 0.05$  وبالتالي لا توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين رغم وجود فارق نسبي بينهما (قد يفسر ذلك بصغر حجم العينة)، ولكن يبقى الديكساميثازون مفضلاً على الـ IVIG إذا أخذنا بعين الاعتبار التكلفة المادية ونسبة الاستجابة المبينة سابقاً.
- بينما كانت الاستجابة النهائية في دراسات المقارنة حسب الجدول رقم (35-3) 97.3% في الدراسة الإيطالية، و 90% في الدراسة الصينية وهي أعلى قليلاً من النسبة في دراستنا وقد يعود السبب إلى صغر حجم العينة لدينا واستخدام جرعة صيانة بين الحلقات في الدراسة الإيطالية.

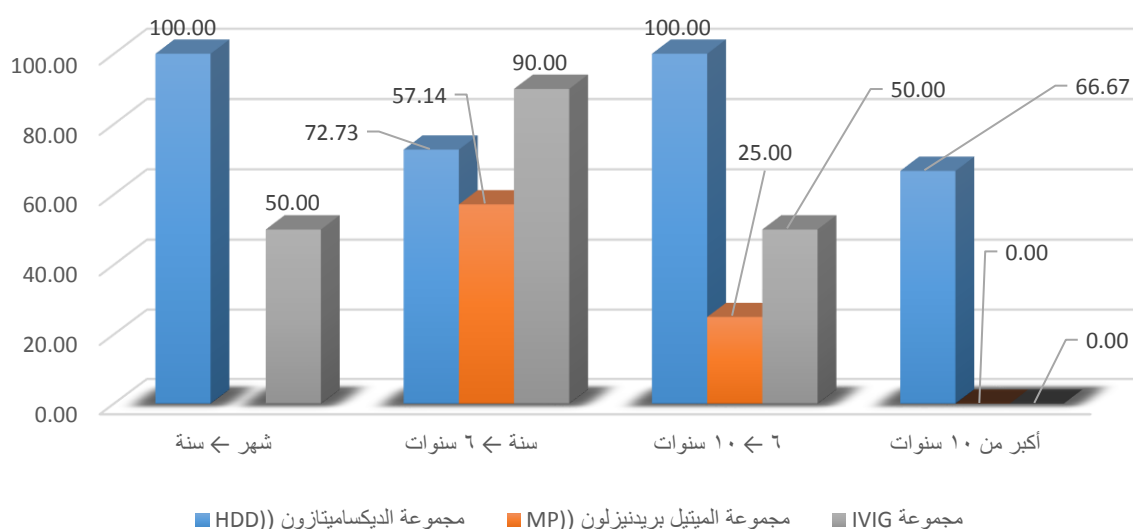
- أما بالنسبة للنكس: نلاحظ أنّ النسبة متقاربة بين المجموعات الثلاث حيث حدث عند 3 مرضى في كل من مجموعتي الـ HDD والـ IVIG بنسبة (13% و 18% على التوالي)، بينما حصل النكس عند مريضين فقط في مجموعة الـ MP بنسبة 12%.
- أما في دراسات المقارنة فكانت نسبة النكس في الدراسة الإيطالية 2.7% وهي أقل بكثير مما هو عليه في دراستنا وقد يفسر ذلك باستخدام جرعة صيانة بين الحلقات في الدراسة الإيطالية ، بينما كانت نسبة النكس في الدراسة الصينية متقاربة حيث بلغت 10% من الحالات.

### اثنا عشر : الاستجابة النهائية حسب العمر :

الجدول 0-30: الاستجابة النهائية حسب العمر.

| العمر            | مجموعة الديكساميثازون | النسبة المئوية | مجموعة الميتيل بريدنيزلون | النسبة المئوية | مجموعة IVIG | النسبة المئوية |
|------------------|-----------------------|----------------|---------------------------|----------------|-------------|----------------|
| شهر - سنة        | 1:1                   | 100,00         | 0                         |                | 1:2         | 50,00          |
| سنة - 6 سنوات    | 8:11                  | 72,73          | 4:7                       | 57,14          | 9:10        | 90,00          |
| 6 - 10 سنوات     | 8:8                   | 100,00         | 2:8                       | 25,00          | 1:2         | 50,00          |
| أكبر من 10 سنوات | 2:3                   | 66,67          | 0:2                       | 0,00           | 0:3         | 0,00           |
| العدد الكلي      | 23                    |                | 17                        |                | 17          |                |

### الاستجابة النهائية حسب العمر



الشكل 3-11: المخطط التكراري للاستجابة النهائية للعلاج حسب العمر من أجل المقارنة بين الدراسات الثلاثة.

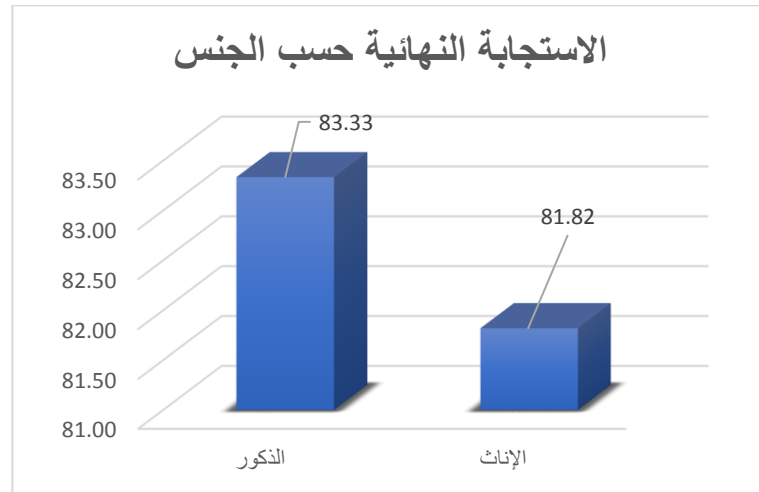
- نستنتج من الجدول السابق أنّ الاستجابة النهائية في دراستنا حدثت عند جميع المرضى (بنسبة 100%) في الفئة العمرية بين 6 ل 10 سنوات ، بينما كانت النسبة في الدراسة السابقة 25% لمجموعة MP و 50% لمجموعة .IVIG
- كانت الاستجابة النهائية أعلى في الفئة العمرية بين 1 ل 6 سنوات في دراسة د. عثمان حمدان بنسبة 57% للـ MP و 90% للـ IVIG، بينما كانت الاستجابة في هذه الفئة العمرية في دراستنا 73%.
- نلاحظ وجود استجابة عند 67% تقريباً من المرضى الأكبر من عشر سنوات عند تطبيق الـ HDD مقابل عدم وجود الاستجابة عند أيّ من المرضى في الدراسة السابقة وهذا يقترح دور هام للديكساميثازون في علاج الـ ITP عند هذه الفئة العمرية مقارنة بالـ MP و IVIG.

### ثلاثة عشر : الاستجابة النهائية حسب الجنس:

الجدول 31-0: الاستجابة النهائية للعلاج حسب الجنس

| الجنس       | مجموعة الديكساميثازون (HDD) | النسبة المئوية |
|-------------|-----------------------------|----------------|
| الذكور      | 10:12                       | 83,33          |
| الإناث      | 9:11                        | 81,82          |
| العدد الكلي | 23                          |                |

الشكل 12-0: المخطط التكراري للاستجابة النهائية للعلاج حسب الجنس.

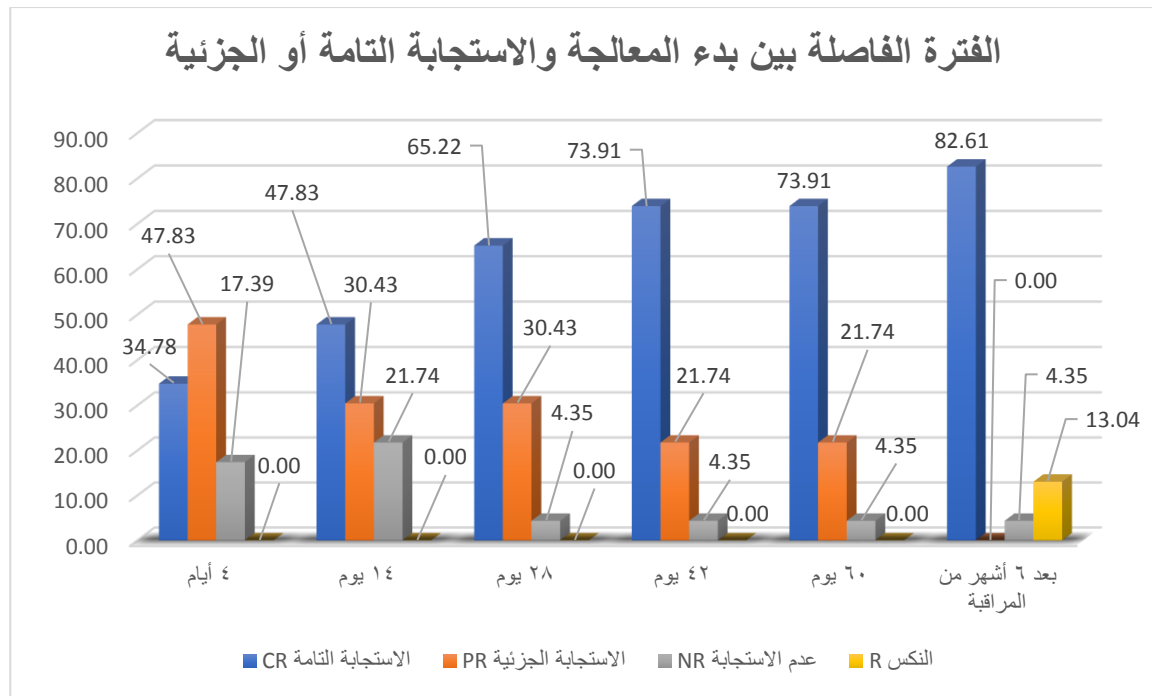


نلاحظ حدوث الاستجابة بنسبة متساوية تقريباً بين الذكور والإناث (83% و 82% بالترتيب)، أي أنّ تأثير الديكساميثازون في إحداث الاستجابة النهائية عند الأطفال غير مرتبط بجنس المريض. وهذه النسب متقاربة مع تلك المشاهدة في الدراسة الإيطالية (90.6% عند الذكور و 82.8% عند الإناث) مع ملاحظة استجابة أعلى قليلاً عند الذكور مقارنة مع دراستنا.

#### أربعة عشر: الفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والاستجابة التامة أو الجزئية:

الجدول 3-32: الفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والاستجابة التامة أو الجزئية

| الفترة الزمنية<br>من بدء العلاج | الاستجابة<br>التامة CR | النسبة<br>المئوية | الاستجابة<br>الجزئية PR | النسبة<br>المئوية | عدم<br>الاستجابة NR | النسبة<br>المئوية | النكس<br>R | النسبة<br>المئوية |
|---------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|------------|-------------------|
| 4 أيام                          | 8:23                   | 34,78             | 11:23                   | 47,83             | 4:23                | 17,39             | 0          | 0,00              |
| 14 يوم                          | 11:23                  | 47,83             | 7:23                    | 30,43             | 5:23                | 21,74             | 0          | 0,00              |
| 28 يوم                          | 15:23                  | 65,22             | 7:23                    | 30,43             | 1:23                | 4,35              | 0          | 0,00              |
| 42 يوم                          | 17:23                  | 73,91             | 5:23                    | 21,74             | 1:23                | 4,35              | 0          | 0,00              |
| 60 يوم                          | 17:23                  | 73,91             | 5:23                    | 21,74             | 1:23                | 4,35              | 0          | 0,00              |
| بعد 6 أشهر<br>من المراقبة       | 19:23                  | 82,61             | 0:23                    | 0,00              | 1:23                | 4,35              | 3:23       | 13,04             |



**الشكل 13-0: المخطط التكراري للفترة الفاصلة بين بدء المعالجة والاستجابة التامة أو الجزئية**

- نلاحظ من الجدول السابق حدوث الاستجابة السريعة بارتفاع تعداد الصفائح أكثر من  $30 \times 10^9$  ل باليوم الرابع للعلاج عند 83% تقريباً من المرضى (استجابة تامة عند 35% وجزئية عند 48% من المرضى)، وهذا يدعم دور ال HDD في سرعة رفع تعداد الصفائح خاصة في حالات النزوف الشديدة أو المهددة للحياة.
- حصلت الاستجابة التامة بأعلى نسبة لها (74% تقريباً) باليوم 42 من العلاج (أي بعد 3 حلقات علاجية) ولم تتغير هذه النسبة في نهاية الحلقة الرابعة (اليوم 60 من العلاج)، وهذا ما وجد أيضاً في الدراسة الإيطالية حيث حدثت الاستجابة التامة بنسبة 86% باليوم 42 و 89% باليوم 60. وهذا يقترح إجراء دراسات لاحقة باستخدام خطة علاجية أقصر (3 حلقات فقط) لإثبات فعاليتها وبالتالي اختصار الفترة العلاجية قدر الإمكان.
- عدم الاستجابة (الإزمان) حصل عند طفل واحد (ذكر) مع وجود عامل مؤهب وحيد للإزمان لديه (هو عدم وجود قصة إنتان تنفسي أو لقاح سابق للتظاهرات الدموية).

## خمسة عشر : دراسة حالات النكس:

الجدول 0-33: دراسة حالات النكس

| النسبة المئوية | عدد الحالات |                  |                     |
|----------------|-------------|------------------|---------------------|
| %33            | 1:3         | ذكور             | الجنس               |
|                |             | إناث             |                     |
| %67            | 2:3         | 1←6 سنوات        | العمر               |
|                |             | أكبر من 10 سنوات |                     |
| %33            | 1:3         | نعم              | وجود قصة إنتان سابق |
|                |             | لا               |                     |
| %67            | 2:3         | نعم              | إيجابية أضداد النوى |
|                |             | لا               |                     |
| %33            | 1:3         | نعم              | ANA                 |
|                |             | لا               |                     |

حدث النكس خلال فترة المراقبة عند 3 مرضى بنسبة 13 % ويبين الجدول رقم (33-3) تفصيلاً لحالات النكس المشاهدة، حيث نلاحظ:

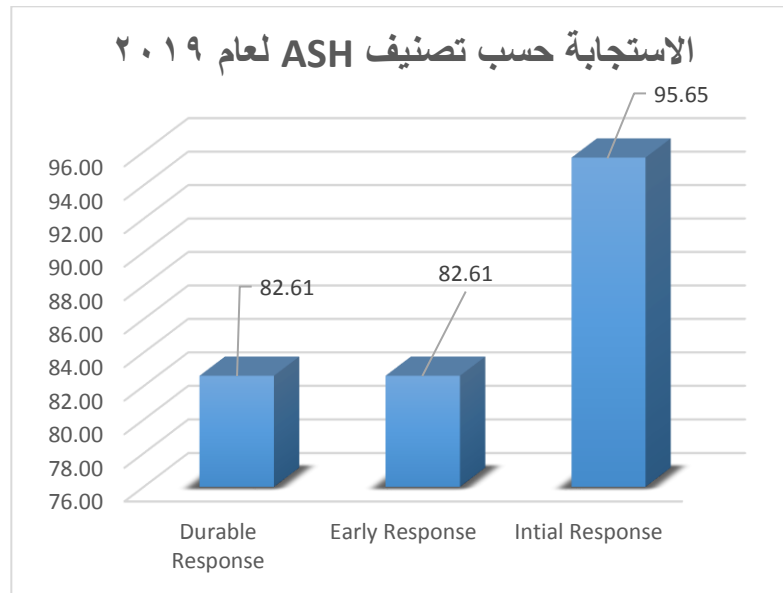
- حدوث النكس بنسبة أعلى عند الإناث وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية بأن الجنس الأنثوي عامل مؤهب للإلزامان.
- العمر بين 1 حتى 6 سنوات هو الأشيع لحدوث النكس على عكس الإحصائيات العالمية حيث يعتبر العمر تحت السنة و فوق 10 سنوات مؤهب للإلزامان وقد يعود ذلك لصغر حجم العينة وقلة عدد المرضى في الأعمار الأكبر من 10 سنوات في دراستنا.
- كما نلاحظ عدم وجود قصة إنتان تنفسي سابق عند 2 من 3 مرضى حدث لديهم النكس وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية التي تعتبر عدم وجود إنتان سابق عامل مؤهب للإلزامان.
- إيجابية أضداد النوى (80/1) عند مريضة واحدة بعمر أكبر من 10 سنوات لا تعاني من أي أعراض أخرى (ماعدا الأعراض النزفية) وتم استكمال الدراسة المناعية لديها (إيجابية خفيفة لأضداد الكارديولين وباقي الدراسة ضمن الحدود الطبيعية) مع إجراء استشارة مناعية ووضعها تحت المراقبة الدورية سريرياً ومخبرياً نظراً لاحتمال تطور الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية لديها.

## ستة عشر : الاستجابة حسب تصنيف ASH لعام 2019:

الجدول 0-34: الاستجابة حسب تصنيف ASH لعام 2019

| الاستجابة        | العدد | النسبة المئوية |
|------------------|-------|----------------|
| Durable Response | 19:23 | 82,61          |
| Early Response   | 19:23 | 82,61          |
| Intial Response  | 22:23 | 95,65          |

الشكل 3-14: المخطط التكراري للاستجابة حسب تصنيف ASH لعام 2019



- نلاحظ حدوث الاستجابة المبكرة (ارتفاع تعداد الصفائح  $\leq 30 \times 10^9/L$  خلال أول أسبوع من المعالجة) عند 82.6% من المرضى.
- والاستجابة البدئية (ارتفاع تعداد الصفائح  $\leq 30 \times 10^9/L$  خلال أول شهر من المعالجة) عند 95.6% من المرضى.

- والاستجابة الدائمة (ارتفاع تعداد الصفائح  $\leq 30 \times 10^9/L$  خلال 6 أشهر من المعالجة) عند 82.6% من المرضى.

### التأثيرات الجانبية:

- لم تشاهد تأثيرات جانبية هامة سريريًا أو مخبريًا في دراستنا، حيث لوحظ زيادة وزن (أقل من 2 كغ) وألم بطني خفيف الشدة عند 3 من المرضى فقط.
- كما لم تشاهد تأثيرات جانبية تذكر في الدراسة الإيطالية، بينما حدثت التأثيرات الجانبية في الدراسة الصينية كالتالي:  
زيادة وزن (15%)، ارتفاع توتر شرياني (16%)، كوشينغ (10%)، إبتانات (12%)، ألم بطني (5%)،  
العد الشائع (2%).

### دراسات المقارنة:

- دراسة Mazzucconi الإيطالية متعددة المراكز التي تم إجراؤها عند الأطفال والبالغين المشخص لهم حديثاً ITP في 16 مركز من مراكز GIMEMA (عام 2001) حيث استخدم الـ HDD بجرعة (عند الأطفال) 20 مغ/م<sup>2</sup>/اليوم لمدة 4 أيام تكرر كل 14 يوم لمدة 4 حلقات متتالية، مع تطبيق جرعات صيانة (0.035 مغ/كغ/اليوم) بين الحلقات بحال عدم حدوث الاستجابة واستمرار النزوف الرطبة. [99]
- دراسة Jie Ma في الصين والتي تم إجراؤها عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP في مستشفى Beijing Children's Hospital بين عامي 2016 و 2018 ، تم فيها المقارنة بين استخدام حلقة وحيدة من HDD بجرعة 0.6 مغ/كغ/اليوم لمدة 4 أيام (يمكن أن تكرر بعد 14 يوم في حال عدم الاستجابة)، و البريدنيزلون الفموي بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوعين ثم تخفيض تدريجي لمدة 4-8 أسابيع. [100]
- يوضح الجدول رقم (3-35) مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسة Mazzucconi عند الأطفال فقط دون التطرق لنتائج الدراسة عند البالغين، ومع نتائج تطبيق الـ HDD فقط في دراسة Jie Ma

الجدول 0-35: مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسات المقارنة

| دراسة Jie Ma                       | دراسة Mazzucconi                     | دراستنا                            |                                                                                  |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 110                                | 44                                   | 23                                 | عدد المرضى                                                                       |
| 30 شهر<br>(2.5 سنة)                | 68.4 شهر<br>(5.7 سنة)                | 72.5 شهر<br>(6 سنوات)              | العمر الوسطي                                                                     |
|                                    | 34 (77%)                             | 20 (87%)                           | العمر أقل من 10 سنوات <sup>#</sup>                                               |
|                                    | 10 (23%)                             | 3 (13%)                            | العمر أكبر من 10 سنوات <sup>##</sup>                                             |
| الذكور 67 (61%)<br>الإناث 43 (39%) | الذكور 21 (47.7%)<br>الإناث 23 (52%) | الذكور 12 (52%)<br>الإناث 11 (48%) | نسبة الذكور إلى الإناث                                                           |
| 78.2%                              | 38%                                  | 35%                                | CR باليوم 4 للعلاج                                                               |
|                                    | 86%                                  | 74%                                | CR باليوم 42 من العلاج                                                           |
|                                    | 89%                                  | 74%                                | CR باليوم 60 من العلاج                                                           |
| 93.6%                              | 81%                                  | 82.6%                              | تعداد $PLT \leq 30 \times 10^9 / L$ باليوم 4 من العلاج<br>(Early Response)       |
| 93.6%                              | 89%                                  | 95.6%                              | تعداد $PLT \leq 30 \times 10^9 / L$ باليوم 28 من العلاج<br>(Initial Response)    |
| 90%                                | 97.3%                                | 82.6%                              | تعداد $PLT \leq 30 \times 10^9 / L$ بعد 6 أشهر من المراقبة<br>(Durable Response) |
| 10%                                | 2.7%                                 | 13%                                | النكس بعد 6 أشهر من إيقاف العلاج                                                 |
|                                    | الذكور: 90.6%<br>الإناث: 82.8%       | الذكور: 83%<br>الإناث: 82%         | الاستجابة نسبة للجنس                                                             |
| موجودة                             | لا يوجد                              | لا يوجد                            | التأثيرات الجانبية                                                               |

<sup>#</sup>: في دراستنا بين عمر شهر حتى 10 سنوات، وفي دراسة Mazzucconi بين عمر 2 حتى 10 سنوات.

<sup>##</sup>: في دراستنا بين عمر 10 حتى 14 سنة، وفي دراسة Mazzucconi بين عمر 10 حتى 18 سنة.

### 4-3 الاستنتاجات

- ✓ نقص الصفائح المناعية هو مرض الطفولة الأولى حيث كانت الفئة العمرية الأكثر إصابة بين 1 حتى 10 سنوات والعمر الوسطي 6 سنوات.
- ✓ حدوث ال ITP عند الأطفال متساوي تقريباً بين الجنسين مع رجحان طفيف لإصابة الذكور (نسبة الذكور إلى الإناث = 1.09).
- ✓ يشكّل الإلتان التنفسي العلوي أشيع الإصابات السابقة لظهور الأعراض الدموية، كما لم نلاحظ وجود أي شكاية عند 39% من المرضى في دراستنا.
- ✓ أشيع الأعراض النزفية المشاهدة هي النزوف الجلدية الجافة التي ظهرت عند جميع المرضى (100%)، ثم نزوف الأغشية المخاطية (النزوف الرطبة) التي ظهرت بنسبة أعلى في دراستنا (61%)، أما النزوف الشديدة (النزف الكلوي أو الهضمي) فكانت نادرة الحدوث، مع غياب النزوف الدماغية المهددة للحياة.
- ✓ كانت أعلى نسبة للاستجابة التامة باليوم 42 من العلاج (بعد تطبيق 3 حلقات) دون تغيير في هذه النسبة باليوم 60 (بعد تطبيق الحلقة الرابعة).
- ✓ الاستجابة للعلاج بال HDD متساوية بين الجنسين.
- ✓ الفئة العمرية الأكثر استجابة للعلاج بال HDD هي بين 6 حتى 10 سنوات (100%) تليها الأعمار بين 1 حتى 6 سنوات (73%).
- ✓ نلاحظ دوراً هاماً لل HDD في علاج الأعمار الأكبر من 10 سنوات مقارنة بال MP و IVIG.
- ✓ هناك أفضلية نسبية لل HDD على MP في سرعة رفع تعداد الصفائح باليوم الرابع للعلاج (65%، 47% على التوالي) رغم غياب الفروق الإحصائية ( $P\text{-value} > 0.05$ ).
- ✓ فعالية ال HDD وال IVIG في سرعة رفع تعداد الصفائح متشابهة تقريباً (65%، 70%) ولا توجد فروق إحصائية هامة بينهما.
- ✓ يوجد فارق إحصائي هام بين HDD و MP في استمرار الاستجابة بعد 6 أشهر من العلاج.
- ✓ يوجد فرق نسبي بين HDD و IVIG في استمرار الاستجابة بعد 6 أشهر من العلاج (82.6%، 53% على التوالي) دون وجود فارق إحصائي هام بينهما ( $P\text{-value} > 0.05$ )، ولكن بالنظر للفارق النسبي والتكلفة المادية يعتبر ال HDD مفضلاً على IVIG في المحافظة على الاستجابة.
- ✓ غياب التأثيرات الجانبية الخطيرة والمزمدة يجعل من ال HDD خياراً علاجياً جيداً عند الأطفال المشخص لهم حديثاً .ITP

## محددات الدراسة:

- ✗ حجم العينة قليل.
- ✗ كون الدراسة تجريبية غير معشاة حيث قورنت نتائج دراسة مستقبلية بنتائج دراسة قديمة أجريت في مشفى الأطفال في وقت سابق.
- ✗ تطبيق معالجات خارجية (خاصة اليريدنيزلون الفموي) بجرعات زائدة أو غير كافية قبل مراجعة المشفى أو أخصائي أمراض الدم عند عدد من المرضى أدى لاستبعادهم من الدراسة.

## التوصيات:

- البدء باستخدام الجرعات العالية من الديكساميثازون (HDD) كخط علاجي أول عند الأطفال المشخص لهم حديثاً ITP نظراً لفعاليتهم في سرعة رفع تعداد الصفيحات والمحافظة على الاستجابة بعد 6 أشهر من العلاج وقلة فترة الاستشفاء والتكاليف المادية والتأثيرات الجانبية.
- إجراء دراسات مستقبلية معشاة ذات شاهد متعددة المراكز (بهدف زيادة حجم العينة)، وبخبرات متعددة وطرق إحصائية دقيقة ونسبة مطاوعة أفضل من الأهل للمقارنة بين الجرعات العالية من الديكساميثازون والأدوية الأخرى المتبعة في علاج ال ITP مثل (الميتيل بردنيزلون، اليريدنيزلون الفموي، IVIG، الريتوكسيماب، TPO-RAS) للحصول على نتائج أكثر دقة.
- إجراء دراسات تجريبية معشاة باستخدام جرعة أقل من الديكساميثازون وفترة علاج أقصر (3 حلقات مثلاً) بهدف إثبات فعاليتها وتقليل الفترة العلاجية والتكلفة المادية.
- ضرورة التوعية والتثقيف حول المرض لمنع حدوث الاختلاطات المهددة للحياة والحد من الممارسات العلاجية الخاطئة سواءً من الأهل أو العاملين في المجال الطبي.

- [1] S. R. Patel, J. H. Hartwig, and J. E. Italiano, "The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets," *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no. 12, pp. 3348–3354, 2005.
- [2] T. Junt *et al.*, "Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow," *Science (80-. )*, vol. 317, no. 5845, pp. 1767–1770, 2007.
- [3] J. D. Franke, F. Dong, W. L. Rickoll, M. J. Kelley, and D. P. Kiehart, "Rod mutations associated with MYH9-related disorders disrupt nonmuscle myosin-IIA assembly," *Blood*, vol. 105, no. 1, pp. 161–169, 2005.
- [4] J. G. White, "Electron microscopy methods for studying platelet structure and function," in *Platelets and Megakaryocytes*, Springer, 2004, pp. 47–63.
- [5] F. Rendu and B. Brohard-Bohn, "The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions," *Platelets*, vol. 12, no. 5, pp. 261–273, 2001.
- [6] S. H. Orkin, D. G. Nathan, D. Ginsburg, A. T. Look, D. E. Fisher, and S. Lux, *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2008.
- [7] N. A. Murray, T. L. Watts, and A. G. I. Roberts, "Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies," *Pediatr. Res.*, vol. 43, no. 1, pp. 148–151, 1998.
- [8] D. Rajasekhar, A. S. Kestin, F. J. Bednarek, P. A. Ellis, M. R. Barnard, and A. D. Michelson, "Neonatal platelets are less reactive than adult platelets to physiological agonists in whole blood," *Thromb. Haemost.*, vol. 72, no. 6, pp. 957–963, 1994.
- [9] M. H. Periyah, A. S. Halim, and A. Z. M. Saad, "Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis," *Int. J. Hematol. stem cell Res.*, vol. 11, no. 4, p. 319, 2017.
- [10] M. A. Packham, "Role of platelets in thrombosis and hemostasis," in *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1994, vol. 72, no. 3, pp. 278–284.
- [11] R. N. Mitchell, "Hemodynamic disorders, thromboembolic disease, and shock," *Robbins Cotran Pathol. basis Dis.*, vol. 8, pp. 111–134, 2005.
- [12] A. Cuker and D. B. Cines, "Immune thrombocytopenia," *Hematol.* 2010,

- Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. B.*, vol. 2010, no. 1, pp. 377–384, 2010.
- [13] D. R. Terrell, L. A. Beebe, S. K. Vesely, B. R. Neas, J. B. Segal, and J. N. George, “The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports,” *Am. J. Hematol.*, vol. 85, no. 3, pp. 174–180, 2010.
  - [14] R. Stasi and A. C. Newland, “ITP: a historical perspective,” *Br. J. Haematol.*, vol. 153, no. 4, pp. 437–450, 2011.
  - [15] P. Anoop, “Immune thrombocytopenic purpura: historical perspective, current status, recent advances and future directions,” *Indian Pediatr.*, vol. 49, no. 10, pp. 811–818, 2012.
  - [16] D. Stoll, D. B. Cines, R. H. Aster, and S. Murphy, “Platelet kinetics in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia,” 1985.
  - [17] B. Olsson *et al.*, “T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,” *Nat. Med.*, vol. 9, no. 9, pp. 1123–1124, 2003.
  - [18] D. Provan *et al.*, “International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia,” *Blood*, vol. 115, no. 2, pp. 168–186, 2010.
  - [19] C. Neunert *et al.*, “American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia,” *Blood Adv.*, vol. 3, no. 23, pp. 3829–3866, 2019.
  - [20] R. M. Kaufman *et al.*, “Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 162, no. 3, pp. 205–213, 2015.
  - [21] G. R. Buchanan, “Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 25, pp. S42–S46, 2003.
  - [22] L. K. Page *et al.*, “The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP,” *Br. J. Haematol.*, vol. 138, no. 2, pp. 245–248, 2007.
  - [23] F. Rodeghiero *et al.*, “Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group,” *Blood*, vol. 113, no. 11, pp. 2386–2393, 2009.
  - [24] J. R. Rischewski, P. Imbach, M. Paulussen, and T. Kühne, “Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): is there a genetic predisposition?,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 47, no. S5, pp. 678–680, 2006.

- [25] D. M. Arnold *et al.*, “A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, no. 1, pp. 169–176, 2013.
- [26] V. Cecinati, N. Principi, L. Brescia, P. Giordano, and S. Esposito, “Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children,” *Hum. Vaccin. Immunother.*, vol. 9, no. 5, pp. 1158–1162, 2013.
- [27] J. M. Despotovic, *Immune Hematology: Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias*. Springer, 2018.
- [28] G. Kistangari and K. R. McCrae, “Immune thrombocytopenia,” *Hematol. Clin.*, vol. 27, no. 3, pp. 495–520, 2013.
- [29] T. Kühne *et al.*, “Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study,” *Lancet*, vol. 358, no. 9299, pp. 2122–2125, 2001.
- [30] C. Neunert *et al.*, “Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13, no. 3, pp. 457–464, 2015.
- [31] C. E. Neunert, “Individualized treatment for immune thrombocytopenia: predicting bleeding risk,” in *Seminars in hematology*, 2013, vol. 50, pp. S55–S57.
- [32] A. McDonnell, K. L. Bride, D. Lim, M. Paessler, C. M. Witmer, and M. P. Lambert, “Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 65, no. 2, p. e26812, 2018.
- [33] C. Neunert, W. Lim, M. Crowther, A. Cohen, L. Solberg, and M. A. Crowther, “The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia,” *Blood*, vol. 117, no. 16, pp. 4190–4207, 2011.
- [34] L. M. Aledort, C. P. M. Hayward, M. Chen, J. L. Nichol, and J. Bussel, “Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies,” *Am. J. Hematol.*, vol. 76, no. 3, pp. 205–213, 2004.
- [35] A. Altintas *et al.*, “Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura,” *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 24, no. 2, pp. 163–168, 2007.

- [36] R. McMillan, L. Wang, and P. Tani, "Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 1, no. 3, pp. 485–491, 2003.
- [37] R. McMillan, "Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura," in *Seminars in hematology*, 2000, vol. 37, no. 3, pp. 239–248.
- [38] D. Nugent, R. McMillan, J. L. Nichol, and S. J. Slichter, "Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production," *Br. J. Haematol.*, vol. 146, no. 6, pp. 585–596, 2009.
- [39] E. J. Houwerzijl *et al.*, "Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura," *Blood*, vol. 103, no. 2, pp. 500–506, 2004.
- [40] Z. ROLOVIC, M. BALDINI, and W. DAMESHEK, "Megakaryocytopoiesis in experimentally induced immune thrombocytopenia," *Blood*, vol. 35, no. 2, pp. 173–188, 1970.
- [41] R. McMillan, L. Wang, A. Tomer, J. Nichol, and J. Pistillo, "Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP," *Blood*, vol. 103, no. 4, pp. 1364–1369, 2004.
- [42] J. L. Nichol, "Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention," *Stem Cells*, vol. 16, no. S1, pp. 165–175, 1998.
- [43] B. Zhou, H. Zhao, R. C. Yang, and Z. C. Han, "Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 54, no. 2, pp. 107–116, 2005.
- [44] R. Stasi, M. Evangelista, E. Stipa, F. Buccisano, A. Venditti, and S. Amadori, "Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management.," 2008.
- [45] C. G. J. McKenzie, L. Guo, J. Freedman, and J. W. Semple, "Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP)," *Br. J. Haematol.*, vol. 163, no. 1, pp. 10–23, 2013.
- [46] T. Saitoh *et al.*, "Interleukin-17F gene polymorphism in patients with chronic immune thrombocytopenia," *Eur. J. Haematol.*, vol. 87, no. 3, pp. 253–258, 2011.

- [47] J. Cao *et al.*, “Effects of high-dose dexamethasone on regulating interleukin-22 production and correcting Th1 and Th22 polarization in immune thrombocytopenia,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 32, no. 3, pp. 523–529, 2012.
- [48] A. Zufferey, R. Kapur, and J. W. Semple, “Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP),” *J. Clin. Med.*, vol. 6, no. 2, p. 16, 2017.
- [49] S. M. Abdel-Hamid and H. N. Al-Lithy, “B cell activating factor gene polymorphisms in patients with risk of idiopathic thrombocytopenic purpura,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 342, no. 1, pp. 9–14, 2011.
- [50] C. Daridon *et al.*, “Splenic proliferative lymphoid nodules distinct from germinal centers are sites of autoantigen stimulation in immune thrombocytopenia,” *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 120, no. 25, pp. 5021–5031, 2012.
- [51] R. Aslam *et al.*, “Splenic lymphocyte subtypes in immune thrombocytopenia: increased presence of a subtype of B-regulatory cells,” *Br. J. Haematol.*, vol. 173, no. 1, pp. 159–160, 2016.
- [52] Y. Hou *et al.*, “High-dose dexamethasone corrects impaired myeloid-derived suppressor cell function via Ets1 in immune thrombocytopenia,” *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 127, no. 12, pp. 1587–1597, 2016.
- [53] A. K. Bergmann, R. F. Grace, and E. J. Neufeld, “Genetic studies in pediatric ITP: outlook, feasibility, and requirements,” *Ann. Hematol.*, vol. 89, no. 1, pp. 95–103, 2010.
- [54] S. Nomura *et al.*, “Clinical significance of HLA-DRB1\* 0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura,” *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 91, no. 10, pp. 3616–3622, 1998.
- [55] K. M. J. Heitink-Pollé, J. Nijsten, C. W. B. Boonacker, M. de Haas, and M. C. A. Bruin, “Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis,” *Blood*, vol. 124, no. 22, pp. 3295–3307, 2014.
- [56] A. Cuker, D. B. Cines, and C. E. Neunert, “Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia,” *Curr. Opin. Hematol.*, vol. 23, no. 5, pp. 479–485, 2016.
- [57] M. Zen *et al.*, “The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 10, no. 6, pp. 305–310, 2011.
- [58] J. Li, Z. Wang, S. Hu, X. Zhao, and L. Cao, “Correction of abnormal T cell subsets by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic

- thrombocytopenic purpura,” *Immunol. Lett.*, vol. 154, no. 1–2, pp. 42–48, 2013.
- [59] N. Cooper, “State of the art–how I manage immune thrombocytopenia,” *Br. J. Haematol.*, vol. 177, no. 1, pp. 39–54, 2017.
  - [60] S. Mithoowani *et al.*, “High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet Haematol.*, vol. 3, no. 10, pp. e489–e496, 2016.
  - [61] J. Matschke *et al.*, “A Randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study,” *Acta Haematol.*, vol. 136, no. 2, pp. 101–107, 2016.
  - [62] Y. Wei *et al.*, “High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial,” *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 127, no. 3, pp. 296–302, 2016.
  - [63] P. Imbach, “Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases,” *Swiss Med. Wkly.*, vol. 142, no. 2122, 2012.
  - [64] K. G. Ancona, R. I. Parker, M. P. Atlas, and D. Prakash, “Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 24, no. 7, pp. 540–544, 2002.
  - [65] U. Katz, A. Achiron, Y. Sherer, and Y. Shoenfeld, “Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 6, no. 4, pp. 257–259, 2007.
  - [66] S. J. Barsam *et al.*, “Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia,” *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 117, no. 21, pp. 5723–5732, 2011.
  - [67] A. R. Crow, S. Song, V. Siragam, and A. H. Lazarus, “Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 47, no. S5, pp. 710–713, 2006.
  - [68] S. J. Y. Pang and A. H. Lazarus, “Mechanisms of platelet recovery in ITP associated with therapy,” *Ann. Hematol.*, vol. 89, no. 1, pp. 31–35, 2010.
  - [69] C. E. Beck, P. C. Nathan, P. C. Parkin, V. S. Blanchette, and C. Macarthur, “Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *J. Pediatr.*, vol. 147, no. 4, pp. 521–527, 2005.
- [70] M. D. Tarantino *et al.*, “Single dose of anti-D immune globulin at 75µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children,” *J. Pediatr.*, vol. 148, no. 4, pp. 489–494, 2006.
  - [71] J. C. Thompson, J. Klima, J. M. Despotovic, and S. H. O’Brien, “Anti-D immunoglobulin therapy for pediatric ITP: Before and after the FDA’s black box warning,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 60, no. 11, pp. E149–E151, 2013.
  - [72] N. Cooper *et al.*, “Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by FcγRIIa and FcγRIIIa polymorphisms,” *Br. J. Haematol.*, vol. 124, no. 4, pp. 511–518, 2004.
  - [73] “Is anti-D immunoglobulin still a frontline treatment option for immune thrombocytopenia?,” *Hematol. 2013, Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. B.*, vol. 2013, no. 1, pp. 283–285, 2013.
  - [74] C. Neunert, W. Lim, M. Crowther, A. Cohen, L. Solberg, and M. A. Crowther, “The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia,” *Blood*, vol. 117, no. 16, pp. 4190–4207, 2011.
  - [75] F. Rodeghiero and M. Ruggeri, “Short-and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications?,” *Br. J. Haematol.*, vol. 158, no. 1, pp. 16–29, 2012.
  - [76] I. Branehög, “Platelet kinetics in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) before and at different times after splenectomy,” *Br. J. Haematol.*, vol. 29, no. 3, pp. 413–426, 1975.
  - [77] N. Katkhouda *et al.*, “Predictors of response after laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura,” *Surg. Endosc.*, vol. 15, no. 5, pp. 484–488, 2001.
  - [78] C. Kaplinsky and Z. Spirer, “Post-splenectomy antibiotic prophylaxis—unfinished story: To treat or not to treat?,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 47, no. S5, pp. 740–741, 2006.
  - [79] D. M. Arnold *et al.*, “The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia,” *Br. J. Haematol.*, vol. 178, no. 2, pp. 302–307, 2017.
  - [80] N. Cooper and J. B. Bussel, “The long-term impact of rituximab for

- childhood immune thrombocytopenia,” *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 12, no. 2, pp. 94–100, 2010.
- [81] B. Garvey, “Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders,” *Br. J. Haematol.*, vol. 141, no. 2, pp. 149–169, 2008.
  - [82] S. Gudbrandsdottir *et al.*, “Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia,” *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 121, no. 11, pp. 1976–1981, 2013.
  - [83] A. S. Elgebaly, G. El Ashal, M. Elfil, and A. Menshawy, “Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials,” *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 23, no. 8, pp. 928–937, 2017.
  - [84] A. Cuker, “Toxicities of the thrombopoietic growth factors,” in *Seminars in hematology*, 2010, vol. 47, no. 3, pp. 289–298.
  - [85] T. O. Kim, J. Despotovic, and M. P. Lambert, “Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia,” *Blood Adv.*, vol. 2, no. 4, pp. 454–461, 2018.
  - [86] D. Buchbinder, D. Nugent, and L. Hsieh, “Spotlight on romiplostim in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenia: design, development, and potential place in therapy,” *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 11, p. 1055, 2017.
  - [87] A. M. Khan, H. Mydra, and A. Nevarez, “Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia,” *Pharm. Ther.*, vol. 42, no. 12, p. 756, 2017.
  - [88] B. Wang, J. L. Nichol, and J. T. Sullivan, “Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 76, no. 6, pp. 628–638, 2004.
  - [89] A. Salama, M. Rieke, H. Kiesewetter, and M. Von Depka, “Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature,” *Ann. Hematol.*, vol. 88, no. 1, pp. 11–15, 2009.
  - [90] A. Taylor *et al.*, “Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia,” *Br. J. Haematol.*, vol. 171, no. 4, pp. 625–630, 2015.
  - [91] A. Cuker and C. E. Neunert, “How I treat refractory immune thrombocytopenia,” *Blood*, vol. 128, no. 12, pp. 1547–1554, 2016.
  - [92] A. P. Y. Liu *et al.*, “Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children,” *Ann. Hematol.*, vol. 95, no. 11, pp. 1881–

1886, 2016.

- [93] J. Li *et al.*, “Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia,” *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2013, 2013.
- [94] Y. H. Park, H. G. Yi, M. H. Lee, C. S. Kim, and J. H. Lim, “Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study,” *Int. J. Hematol.*, vol. 103, no. 2, pp. 180–188, 2016.
- [95] F. Maloisel *et al.*, “Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results,” *Am. J. Med.*, vol. 116, no. 9, pp. 590–594, 2004.
- [96] A. P. Patel and A. S. Patil, “Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults,” *Platelets*, vol. 26, no. 2, pp. 164–167, 2015.
- [97] A. Shih, I. Nazi, J. G. Kelton, and D. M. Arnold, “Novel treatments for immune thrombocytopenia,” *Presse Med.*, vol. 43, no. 4, pp. e87–e95, 2014.
- [98] J. C. Andersen, “Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, no. 22, pp. 1560–1564, 1994.
- [99] M. G. Mazzucconi *et al.*, “Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience,” *Blood*, vol. 109, no. 4, pp. 1401–1407, 2007.
- [100] J. Ma, L. Fu, Z. Chen, H. Gu, J. Ma, and R. Wu, “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,” *Int. J. Hematol.*, vol. 112, no. 6, pp. 773–779, 2020.