أضداد الريزوس أم الميتيل بريدنزولون؟ الايجابيات والسلبيات في علاج فرفرية نقص الصفيحات المناعي الحادّة عند الأطفال

إعداد طالب الماجستير
معروف الموصللي*

إشراف الأستاذ المساعد الدكتور
إياد طرفة**

الملخّص

خلفيّة البحث وهدفه: درست مجموعة دراسة فرفرية نقص الصّفيحات المناعي عام 2006 15 فعّاليّة أضداد الريزوس الوريدية (Anti-D) بجرعة وحيدة 50 مكغ/كغ أو 75 مكغ/كغ مقارنة بالغلوبيولين المناعي(IVIG) بجرعة وحيدة 800 ملغ/كغ التي أظهرت تقارب الفعالية بين الجرعة العليا Anti-D و IVIG.منه استوحينا فكرة مقارنة فعالية أضداد الريزوس الوريدية كجرعة عليا وحيدة بالميتيل بريدنيزولون بثلاث جرعات متتالية من حيث:

1. سرعة رفع تعداد الصفيحات.
2. استمرارية الفعالية الدوائية مدة ستة أشهر.
3. تخفيض التأثيرات الجانبية، مدة الاستشفاء والتكلفة.

مواد البحث وطرائقه: 44 طفلاً إيجابيي الريزوس أُصيبوا بفرفريّة نقص صفيحات مناعي حادّة والصّفيحات<20.000/ملم3دون تلقّي أي علاجٍ سابق أُعطوا أضدادَ الريزوسالوريديّة (عينة A). 37 طفلاً تلقوا ميتيلبريدنيزولون دُرسوا بشكل راجع(عينةB) و قورنت النتائج بين المجموعتين.شروط تطبيق العلاج:

1) مباشرةً عند وجود نزف رطب أو علامات نزف دماغي أو كانت الصفيحات≤10.000/ملم3.
2) يراقب المريض ثلاثة أيامًمتتابعة عندما الصفيحات> 10.000/ملم3 دون نزف رطبو يُطبق العلاج في حال تحقق أي شرط من الشروط الثلاثة السابقة، أو استمر تعداد صفيحات الدم < 20.000/ملم3 بعد اليوم الثالث.

النتائج: سرعة ارتفاع الصفيحات > 20.000/ملم3 لدى المجموعتين متماثلة إحصائياً.فبعد 24 ساعة من انتهاء تطبيق الدواء تحقق الهدف لدى (n=31 70.4%)من Aو لدى(n=28 75%)من BP=0.29.تميّز العلاج بأضداد الريزوس بسهولة الإعطاء وعدم الحاجة للاستشفاء أو بزل النقي. التكلفة الإجماليّة للعلاج متقاربة بين الدواءين. الحالات التي لم تستجب على أضداد الريزوس لم تستجب كذلك على الميتيلبريدنيزولون. يحمل العلاج بأضداد الريزوس خطر البيلة الخضابية وانخفاض قيم خضاب الدم يصل إلى 1.5 غ/دل وسطياً خلال أسبوع. كما أنّ العلاج بأضداد الريزوس محصورٌ بفئة وحيدة هي إيجابيي الريزوس.

الاستنتاج: جرعة عليا وحيدة من أضداد الريزوس ترفع تعداد الصفيحات بشكل سريع فوق حد الخطر مع أفضلية على الميتيلبريدنيزولون إجمالاً، علماً أنّها دراسة غير عشوائية و ذات حجم عينة صغير.

الكلمات المفتاحية: فرفرية نقص الصّفيحات المناعي: ITP، الحصبة و الحصبة الألمانية والنكافMMR:، الغلوبُلين المناعي جIgG:.الغلوبُلين المناعي الوريدي: IVIG، أضداد الريزوس: Anti-D، الميتيلبريدنيزولون: MP.

* قسم أمراض الدم و الأورام عند الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.
** أستاذ – قسم أمراض الدم و الأورام عند الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Anti-D or Methylprednisolone? Pros and Cons in the Treatment of Acute Immune Thrombocytopenic Purpura in Children

Maarouf Mousselly* **Eyad Torfah****

Abstract

Background& Objective: the research performed by the ITP study group in 2006[15] studying the efficacy of single dose IV-Rhesus antibodies (Anti-D) "50 ug/kg or 75 ug/kg" compared to the single dose IVIG "800 mg/kg"; that study revealed that both have a similar therapeutic effect. that study suggest to compare the single high dose of Anti-D withthree consecutive doses of Methyl-prednisolone in respect of:

1- Time of platelet recovery

2- The continuity of mediation effect throughout (6 months)

3- Side effects, hospitalization and cost.

Materials & Methods: (44) Rh positive children suffering from acute ITP, with platelet count below 20000/mm^3 (with no other treatment used) were submitted to receive Anti-D (Group A).

(37) similar cases received Methyl-prednisolone and studied retrospectively (Group B). Then we compered theresults.Conditions required for inclusion and application of the Anti-D: active bleeding or brain hemorrhage or low platelet (<10000/mm^3). But when platelet count is >10000/mm^3, monitoring the patient for 3 days: and the Anti-D was applied when one of the three conditions achieved or if thrombocytopenia (<20000/mm^3) persists after the third day.

Results: We found that the rapid recovery of platelet count to above 20000/mm^3, was similar in both groups statistically. 24 hours after course duration the goal was established in 70.4% (n=31)on group A in 75% (n=28) on group B [P value = 0.29].

We have noticed also, the following points: Anti-D treatment is characterized by easier administration, a less necessity for hospitalization, and a less necessity for bone marrow aspiration, compared to Methylprednisolone.

The global cost of treatment is approximately similar comparing the two medications. We have also noticed that cases refractory for anti-D were refractory also for the high-dose Methylprednsiolone course.

Of the cons of Anti-D application is the risk of hemoglobinuria and inciting a hemolytic anemia, which may lower the hemoglobin concentration by a mean of 1.5 g/dL within a week. In addition, anti-D is used only in those who are Rh positive.

Conclusion: A high single-dose of Anti-D can raise the platelet count rapidly to a level above the danger threshold (20000/mm^3) in children suffering from newly diagnosed acute ITP, with better results over Methylprednisolone, taking into consideration that the study is not randomized and the sample size is small.

* pediatric hematologist and oncologist in faculty of medicine chef of pediatric section. Damascus university.

** Prof. pediatric hematologist and oncologist in faculty of medicine chef of pediatric section. Damascus university.

مقدمة:

تتميّز فرفرية نقص الصّفيحات المناعيّ عند الأطفال بنقص تعداد صفيحات مكتسب، سليم عموماً ولسببٍ مجهول.[1،2] تتظاهر بشكلٍ مفاجئ بفرفرياتٍ وكدماتٍ معمّمةٍ بعد أسبوع إلى أربعة أسابيعَ من إنتانٍ حموي في (60%)[3] أو لقاح MMR بشكلٍ نادر.تبلغ نسبة الذكور إلى الإناث 1.2/1[4]. تشاهد فيها أضداد ذاتية - نمط IgG عادة- موجّهة نحو البروتينات السكرية IIb / IIIa الخاصّة بالصفيحات.[5] تُسرِّع الأضداد من تخرّب الصّفيحات عبر قبط الصّفيحات المُحَسَّسة من قِبل البالعات في الجهاز الشبكيّ البطاني.[6] وقد تُخفِّض من عملية إنتاج الصّفيحات أو تُثبط خروج الصّفيحات من النقي[7]. أهم الاختلاطات النزف الدّماغي الذي يُشكل 0.1%-1% [8]. ينقسم المرض إلى المرحلة الحادة وخلالها يحدث الشفاء العفوي لدى معظم الأطفال مع تداخل دوائي أو من دونه. في حين أنّ الإزمان يبدأ تعريفاً بعد مرور ستة أشهر على بدء الأعراض دون عودة الصّفيحات إلى القيم الطبيعية. يجد بعضهم الاثني عشر شهراً تعريفاً أنسب للإزمان.[9]

يعتمد التشخيص على القصة المرضية والفحص السريري مضافاً إليهما:[10] نقص صفيحات معزول مع عناصر دم متبقية سوية وغياب الأعراض السريرية الظّاهرة لحالةٍ مرضيةٍ تسبب نقصان صفيحات. يبدي النقي خلويّة جيّدة مع تعدادٍ ومظهرٍ سويٍّ للسلسلتين الحمراء والنقوية وأعداداً سويّةً أو مزدادة من النوّاءات، العديدُ منها قد يبدو كبيراً وغيرُ ناضجٍ[1] مع إنتاجٍ جيّد للصّفيحات. يتضمن التشخيص التفريقي:إنتاناً فعّالاً، التّعرض الدوائي خاصّةً للهيبارين، والكينيدين والسلفوناميد، والأمراض المناعية الذاتية، والابيضاض الدموي الحادّ وقصور النقي المكتسب.

التدبير الأولي: تقليلا لحركة وتجنّب الأدوية مضادات التخثر ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

التداخل الدوائي: عند وجود نزفٍ شديد، تعداد صفيحات الدّم < 10.000/ملم3 أو ترافق المرض مع حالة تزيد خطر النزف مثل الناعور. استُخدمت الستيروئيدات القشريّة سنوات عديدة خاصّة البريدنيزولون. و هي تعمل من خلال إنقاص إنتاج الأضداد[11] و إنقاص عمليّات البلعمة.[12] دعم الصّلابة الوعائية[13] وزيادة إنتاج الصّفيحات.[14]

IVIG: أثبت فعاليّته إلا أنّه مرتفع الثمن جداً. يقوم بشكل أساسي بتثبيط تنافسي للأضداد الذاتية المدمصة على سطح الصفيحات. و حصر مستقبلات Fc على البالعات.

Anti-D: أظهرت دراسة Tarantino[15] أنّ Anti-D بجرعة عليا وحيدة ذو فعّاليّة قريبة من ال IVIG لدى إيجابيي الريزوس. يعمل من خلال إيجاد كريّات حمراء مُحسَّسة تنافس الصّفيحات المُحسَّسة و تؤخر تحطّمها في الطحال.

نقل الصفيحات: الاستطباب الوحيد لنقل الصّفيحات هو النزف المهدد للحياة كالنزف الدماغيّ[10]ويتطلّب جرعاتٍ أكبر لأنّ الأضداد الذاتية سترتبط بالصّفيحات المنقولة ولا يوجد نقل صفيحات وقائي.

تقرير الشفاء :نوقف مراقبة تعداد الصّفيحات عندما يبقى ثابتاً وطبيعياً مدة 2-3 أشهر.[16]

أهميّة البحث و أهدافه من وجهة نظر تطبيقيّة:

بناءً على نتائج الدراسة و في حال ثبوت الجدوى العلاجية و الاقتصادية لأضداد الريزوس سيدرج ضمن خطة علاج فرفرية نقص الصفيحات المناعي الحادة عند الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

المواد و الطرائق:

أجريت دراسة توصيفيّة مستقبليّة للمجموعة **A** في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال المدة الزمنية الواقعة بين نيسان 2011 و آب 2011 ومقارنة النتائج بشكل راجع بالمجموعة **B** ذات الشروط العلاجية المماثلة، وتمّ الاستشفاء خلال عام 2010 في مكان الدراسة ذاته.

أجري للمجموعة **A** الذين شُخّص لهم حديثاً فرفرية نقص صفيحات مناعي دون تلقي أي علاج ولديهم تعداد صفيحات الدم < 20.000 /ملم3 وإيجابيي الريزوس (زمرة دموية - تعداد دم كامل – بولة- كرياتينين – تحري أضداد لا نظامية للكريات الحمر مباشر ولا مباشر – تحري الخضاب في البول بطريقة كمبور-لطاخة دم محيطي قبل تطبيق أي علاج، في حين أُجري بزل النقي لنفي أن يكون هناك سببٌ آخر لنقص الصّفيحات سواء قبل تطبيق العلاج أو بعده لعدم تأثير الدواء في موجودات النقي.كانت الاستقصاءات المخبرية الأخرى تُطلب في حال عدم الاستجابة العلاجية على الأدوية كلّها متضمنة الدراسة المناعيّة الآتية: أضداد النواة، وأضداد الدنا، وعيار المتممة 3 والمتممة 4، وعيار الغلوبُلينات المناعية وسرعة التثفل. أو تُطلب في حال تطور علامةٍ سريريّةٍ تُوحي بتشخيصٍ تفريقيٍّ آخر؛ وذلك بما يتناسب والتوجه السريري الجديد. ثم أُعطي دواء **Anti-D** وريدياً بجرعة 75 مكغ/كغ حقناً وريدياً دون تمديدٍ خلال 3-5 دقائق مرةٍ واحدةٍ في حال كان خضاب الدّم> 10غ/دل، وبجرعة 50مكغ/كغ بالطريقة نفسها إذاكان خضاب الدم8-10 غ/دل و ذلك كجرعة وحيدة. طُبّق لعينة المقارنة (مجموعة **B**) **MP** بجرعة 30 ملغ/كغ (الأعظمي 1غ) تسريب وريدي لثلاثة أيامٍ متتالية بالشروط نفسها (تشخيص حديث، لا علاج سابق، تعداد صفيحات < 20.000/ملم3) بغض النظر عن الزمرة الدموية.

شروط تطبيق العلاج:

1) يُطبّق العلاج مباشرةً عند وجود نـزفٍ رطـبٍ أو علامات نزفٍ دماغي أو كانتالصفيحات≤10.000/ملم3.

2) يراقب المريض ثلاثة أيامٍمتتابعةٍ عندما يكون تعداد صفيحات الدّم > 10.000/ملم3 دون نـزفٍ رطـبٍ، و يُطبق له العلاج في حال تحقق أي شرط مـن الـشروط الثلاثة الـسابقة، أو اسـتمر تعـداد صـفيحات الـدم < 20.000/ملم3 بعد اليوم الثالث للمراقبة.

خلال مدة الاستشفاء يراقب المريض سريرياً ومخبرياً من حيث:

استمرار النزوف الرطبة أو تطور نزوف جديدة، ظهـور وذماتٍ أو طفوحٍ جلديـة ، وتطـور ترفـع حـروري، وصداع، وإقياء أو خضاب في البول، كما يراقب تعـداد الصّفيحات وقيمة الخضاب في اليـوم الثـاني، الرابـع والسابع من تطبيق العلاج ثم مرة أسبوعياً مدة شهر ثـم مرة شهرياً مدة ستة أشهر؛ و يُعدل ذلك بحسب التطـور السريري والنتائج المخبرية.

يُخرّج المريض من المستشفى عند تعداد صـفيحات دم >30.000/ملم3 دون بريدنيزولون فموي.

يضاف البريدنيزولون الفموي أصولاً عنـد صـفيحات < 30.000/ملم3في حال نكس الاستجابة على **Anti-D** فـي أي وقت.

يُطبق العلاج البديل في حال عدم ارتفاع تعداد الصفيحات عـن 20.000/ملـم3 فـي اليـوم الرابـع، أو عـن 50.000/ملم3 في اليوم السابع من العلاج ب **Anti-D**، أو نكس المرض أي (صفيحات الدم <20.000/ملم3) خلال مدة المراقبة (ستة أشهر)، و ذلك بحسب خطـة العـلاج المتبعة في شعبة أمراض الدم.[16]

التحاليل الإحصائيّة المستخدمة: فاصلة الثقة والمعـدل و درجة الثقة.

عرض النتائج: بلغ عدد أطفـال المجموعـة **A** أربعـة وأربعين طفلاً في حين كان عدد أطفال المجموعة **B** سبعة وثلاثين طفلاً. عدَّ تعداد الصفيحات < 150.000/ملـم3 بعد مرور ستة أشهر على بدء العلاج تعريفاً للإزمـان[17] لأنَّه التعريف المعتمد في شـعبة أمـراض الـدّم مكـان الدراسة.

1) بلغ تعداد الصفيحات > 20.000/ملم3 بعد 24 ساعة من تطبيق أضداد الريزوس لدى **(n=31 70.4%)** ، في حين بلغ تعداد الصفيحات > 20.000/ملم3 بعد 72 ساعة من بدء تطبيق **MP** لدى **(n=28 75%)** من أطفال المجموعة **B**. **P=0.29** ، وهنا المقارنة بين النتائج بعد مرور 24 ساعة على انتهاء تطبيق الخطة العلاجية.

2) عُرِّفت الاستجابة الجيدة في دراستنا ببلوغ مستوى الصفيحات في الدّم > 50.000/ملم3 في اليوم الرابع لبدء العلاج. حدثت الاستجابة الجيدة لدى **(n=33 75%)** في المجموعة **A** و**(n=23 62%)** في المجموعة **B**. **P=0.1** راوح تعداد الصّفيحات مع فاصلة ثقة 95% على النحو الآتي:

Anti-D: بعد 72 ساعة (168-184) ألفاً/ملم3

MP: بعد 72 ساعة (108-122) ألفاً/ملم3

3) كذلك عدَّت الاستجابة جيدةًإذا بلغ مستوى صفيحات الدّم> 150.000/ملم3بعد أسبوع من العلاج.

تحققت تلك الاستجابة لدى**(n=22 50%)**في المجموعة **A** و**(n=17 46%)** في المجموعة **B**. **P=0.35**

4) قسمت المجموعتان **A** و **B** بحسب تعداد الصفيحات عند بدء العلاج من حيث الخطورة إلى أربع مجموعات. [0-5] - [5-10] - [10-15] - [15-20] ألفاً/ملم3 ودرست المجموعتان الأوليتان على اعتبارهما عالية الخطورة جداً، وعالية الخطورة بالترتيب.

- بلغ عدد الأطفال في المجموعة عالية الخطورة جداً ثلاثة عشر مريضاً في المجموعة **A** وعشرةُ مرضى في المجموعة **B**. ارتفع تعداد الصفيحات > 20.000/ملم3 خلال 24 ساعة لدى**(n=7 53.8%)** في المجموعة **A** و**(n=3 30%)** في المجموعة **B**، في حين كانت الاستجابة خلال 72 ساعة لدى **(n=12 92.3%)** في المجموعة **A** و **(n=4 40%)** في المجموعة **B** دون حساب **P value** بينهما لصغر حجم العينة و الحاجة إلى برنامج إحصائي معقد. (شكل1)

تراوح تعداد صفيحات الدم لدى المجموعة عالية الخطورة جداً مع فاصلة ثقة 95% على النحو الآتي: (شكل 2)

Anti-D: بعد 24 ساعة [26.5 -29.5] ألفاً/ملم3

MP: بعد 24 ساعة [13-15] ألفاً/ملم3

Anti-D: بعد 72 ساعة [115 - 125] ألف/ملم3

MP: بعد 72 ساعة [39 - 47] ألف/ملم3

- بلغ عدد الأطفال في المجموعة عالية الخطورة واحداً و عشرين مريضاً في المجموعة **A** و عشرين مريضاً في المجموعة **B**. وصل مستوى الصفيحات > 20.000/ملم3 بعد 24 ساعةً في المجموعة **A** لدى**(n=16 76%)** و بعد 72 ساعةً في المجموعة**A** لدى **(n=20 95%)** و في المجموعة **B** لدى **(n=18 90%)** دون حساب **P value** لصغر حجم العينة.

راوح تعداد صفيحات الدّم لدى المجموعة عالية الخطورة مع فاصلة ثقة 95% على النحو الآتي: (شكل 3)

Anti-D: بعد 24 ساعة [47-51] ألف/ملم3

Anti-D: بعد 72 ساعة [190-205] ألف/ملم3

MP: بعد 72 ساعة [131-144] ألف/ملم3

5) بلغت الاستجابة الكاملة على الدواء دون الحاجة لعلاج آخر**(n=30 68%)** في المجموعة **A** و **(n=8 21%)** في المجموعة **B**. **P=0.0001**

العلاجات البديلة:

احتاج أربعة عشر مريضاً من المجموعة **A** علاجاً بديلاً توزعوا على الشكل الآتي:

1 – بريدنيزولون فموي فقط :

طُبق بريدنيزولون فموي فقط لخمسة أطفال بعد نكس الاستجابة على **Anti-D**. حدث الشفاء لدى أربعةٍ منهم، وتطور واحد إلى الإزمان دون الحاجة لاستخدام **MP** أو **IVIG**.

2 – بريدنيزولونفموي و **MP** و **IVIG** :

نكس خمسة أطفالٍ بعد استجابة جيدة أي الصفيحات > 50.000/ملم3 باليوم الرابع من تطبيق **Anti-D**. بعد النكس لم تحدث أي استجابة على **MP** باليوم الرابع فبقي مستوى الصفيحات في الدّم < 20.000/ملم3، لذا طبق **IVIG** لهم وكانت استجابتهم كاستجابتهم الجيدة عند تطبيق **Anti-D**، إلا أنّ المرض استمرّ بحالة إزمان لدى أربعةٍ منهم وشُفي الخامس. يجدر بالذكر هنا أن الدراسة المناعية لدى هؤلاء الأطفال كانت سلبية.

3 – فقط **MP** أو **IVIG**

نكس طفل واحد بعد ستة عشر يوماً من الاستجابة الجيدة على **Anti-D**بسبب إصابته بجدري الماء، واستجاب جيداً كذلك على **IVIG** وشفي.

استجاب طفلٌ واحدٌ جيداً على **MP** بعد نكس الاستجابة الجيدة على **Anti-D** وعدم الاستجابة على البريدنيزولون، ثم دخل بالإزمان وهو قيد المراقبة دون علاج حالياً .

4– عدم الاستجابة البدئية على **Anti-D**حدث لدى طفلين فقط:

كانت استجابتهما على **MP** و**IVIG** سيئة كذلك وتخرجا على بريدنيزولون فموي وهما مشفيان حالياً. علماً أن الدراسة المناعية كانت سلبية عند كليهما.

5- جرى استئصال الطّحال لدى مريضٍ واحدٍ من كل مجموعة. الطفل من المجموعة **A** ما زال معتمداً على البريدنيزولون الفموي، أما الطفل من المجموعة **B** فشُفي بعد الاستئصال، علماً أنّ الدراسة المناعية كانت سلبية عند كليهما.

الحاجة لنقل الصفيحات:احتاج **(n=7 16%)**إلى نقل صفيحات بسبب نزف فعال وشديد (هضمي – بولي – رعاف شديد) في المجموعة **A**، في حين لوحظ الأمر لدى **(n=17 46%)** في المجموعة **B** بسبب اختلاف استطباب نقل الصفيحات إذْ عُدَّ تعداد الصفيحات < 10.000/ملم3 عامل خطورة دون ذكر وجود نزف صريح شديد مهدد للحياة. **P=0.001**

دراسة التاثيرات الجانبية لأضداد الريزوس:

حدث إقياء لدى **(n=4 9%)** وعرواءات مع ترفع حروري لدى **(n=7 15%)**. لم يتطور تحسس لدى أي مريض(0%) في حين أصيب طفل واحد بصداع، علماً أنه عرض صعب التحري.

شوهدت البيلة الخصابية العيانيةعند **(n=2 4.5%)** في حين بلغت نسبة البيلة الخصابية غير العيانية**(n=11 25%)**.

انخفض خضاب الدم المحيطي خلال 24 ساعة في المجموعة **A** بمقدار0.89 غ/دل وسطياً،خلال 72 ساعة بمقدار 1.45 غ/دل وسطياً و خلال أسبوع بمقدار 1.5 غ/دل وسطياً.

كذلك الأمر في البحث الذي أجرته مجموعة دراسة فرفرية نقص الصفيحات المناعي(61)، انخفض خضاب الدم المحيطي وسطياً بعد أسبوع بمقدار 2 غ/دل. يجدر بالذكر عدم الحاجة لنقل الدم لدى أي طفل طبّق **Anti-D**.

بمراجعة البيانات لوحظ عدم كفاية المعلومات اللازمة لتقديم نسبة إحصائية عن التأثيرات الجانبية الحادة لتطبيق **MP**.

دراسة المقارنة: بلغ تعداد الصفيحات > 20.000/ملم3 لدى (72%) بعد 24 ساعة من تطبيق **Anti-D** الوريدي في الدراسة التي أجرتها مجموعة دراسة فرفرية نقص الصفيحات المناعي21، في حين بلغت النسبة (70.4%) في المجموعة **A**.

المناقشة :

يتبيّن من خلال نتائج الدراسة السابقةأنّ أضداد الريزوس الوريدية بجرعة عليا وحيدة تماثل الميتيلبريدنيزولون بثلاث جرعات متتالية في رفع تعداد الصفيحات فوق المستوى الحرج خلال 24 ساعة من انتهاء العلاج، وكانا متماثلي الفعالية في الاستجابة الجيدة على العلاج برفع

مستوى الصفيحات >50.000/ملم3 في اليوم الرابع من بدء العلاج، أو >150.000/ملم3 في اليوم السابع لبدء العلاج؛ و ذلك بشكل عام. إلا أنّ Anti-D تميّز عن MP في الحالات عالية الخطورة جداً وعالية الخطورة بشكل تقديري لصغر حجم العينة. لم تستجب الحالات التي نكست بعد الاستجابة على Anti-D عندما طبقنا MP بل استجابت بعد تطبيق IVIG، والحالتان اللتان لم تستجيبا على تطبيق Anti-D لم تستجيبا على تطبيق MP وIVIG، كذلك ممَّا قد يوحي بارتباط الاستجابة بأمر مستقل عن نوع الدواء. على المدى البعيد وبمقارنة الاستمرارية في الفعالية الدوائية لوحظ أنّ نسبة أفراد المجموعة A الذين طبّقوا Anti-D دون الحاجة إلى تطبيق علاج آخر كانت أعلى مقارنة بأفراد المجموعة B الذين طبقوا MP. رغم التماثل بين الدواءين في رفع تعداد الصفيحات إلا أنّ سهولة إعطاء الAnti-D وريدياً للطفل المريض مقارنةً بال MP و أنّ تطبيق Anti-D لا يحتاج استشفاء و إنما قبول في شعبة الإقامة المؤقتة مباشرةً مدة 24-48 ساعة، في حين تطبيق MP يتطلب استشفاء في شعبة أمراض الدم عند توافر شاغر مدة أربعة أيام مضافاً إلى ذلك أنّ متوسط التكلفة الإجمالية للمعالجة بأي من الدواءين متقارب جداً. يتميّز تطبيق Anti-D بعدم الحاجة لإجراء بزل نقي فهو إجراء راض فالاستجابة العلاجية السريعة إثبات للتشخيص و بأنّ الدواء لا يغيّر موجودات بزل النقي. التأثيرات الجانبية ل Anti-D بسيطة تزول عفوياً مع عدم نفي التحسس والصدمة رغم ندرتها بحسب الدراسات العالمية مع الانتباه لقيمة الخضاب عند بدء العلاجلأنّ انخفاضها إلى 10غ/دل قبل العلاج يقتضي إعطاء جرعة مُخفَّضة من Anti-D (50 مكغ/كغ) وبحذر.

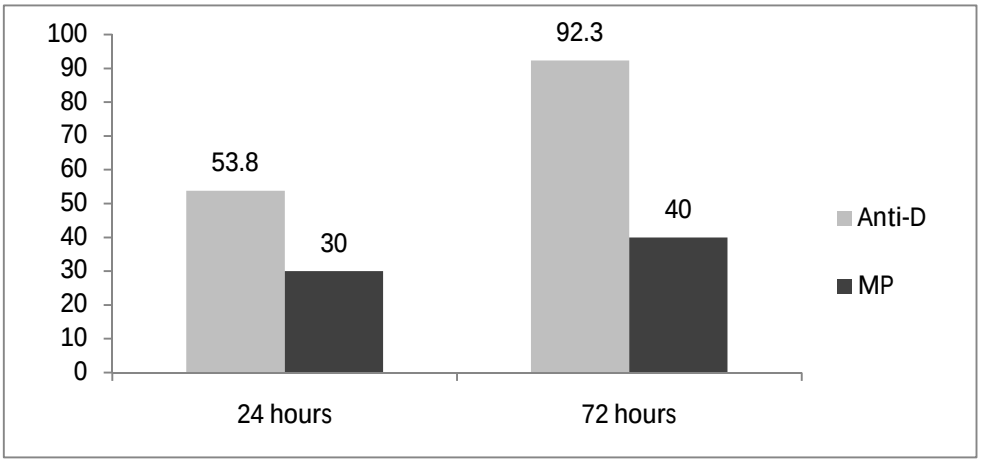
و إذا كانت قيمة الخضاب < 8 غ/دل فهو مضاد استطباب نسبي لتطبيق أضداد الريزوس، علماً أنّنا لم نضطر إلى نقل كريات حمراء لأي طفل طبّق Anti-D. نؤكد ضرورة الإماهة الجيدة بعد تطبيق العلاج بال Anti-D لحماية الكلية من خطر البيلة الخضابية مع مراقبة خضاب الدم و خضاب البول. نؤكد ضرورة عدم نقل صفيحات لمريض فرفرية نقص الصفيحات المناعي إلا باستطباب (نزف فعال شديد مهدد للحياة ؟؟؟).

رغم كفاءة الدواء (Anti-D) إلا أنّه محدود الاستعمال لدى زمرةٍ فقط من المرضى هي إيجابيي الريزوس.

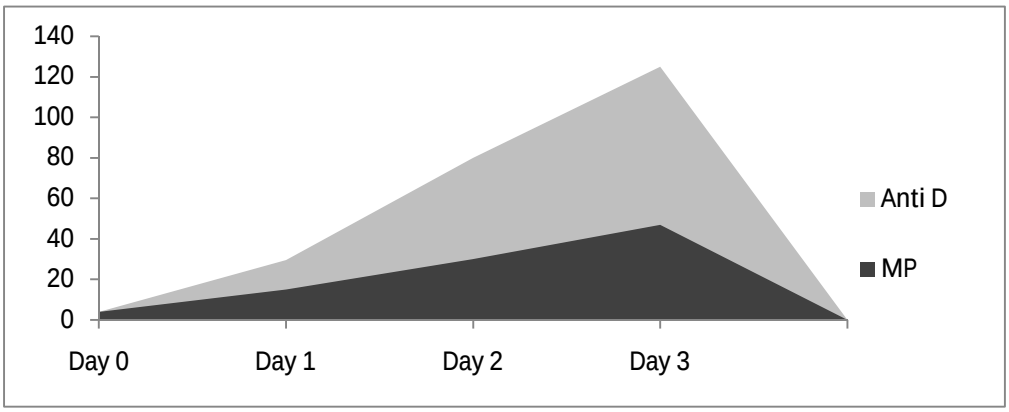
هذه دراسة توصيفية غير تجريبية عشوائية لعدم توافر الدواء اللازم في الوقت اللازم.

ننوه أنّه أخذت موافقة الأهل على العلاج بال Anti-D دون إعلامهم بأنه دواء يستخدم أول مرة في سورية لعلاج فرفرية نقص الصفيحات المناعي لأنَّه دواء مُرخَّص الاستخدام عالمياً.

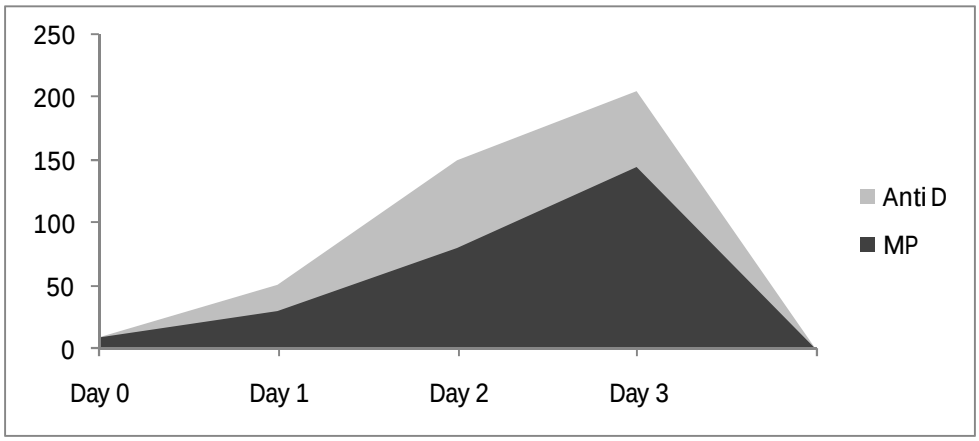
الاستنتاج: تعدُّ هذه الدراسة نقطة انطلاق نحو إجراء دراسة عشوائية أوسع تشمل Anti-D, Mp, IVIG و بحجم عيّنة أكبر، و كذلك دراسة فعالية أضداد الريزوس لدى الفئة المصابة بالشكل المزمن من المرض. كما يمكن اعتماداً على النتائج النهائية استجرار أضداد الريزوس الوريدية و بدء استخدامها في علاج فرفرية نقص الصفيحات المناعي الحادة عند الأطفال إيجابيي الريزوس كخط علاجي أول. أخيراً ننوّه إلى ضرورة الانتباه الشّديد لأخطاء نقل الصّفيحات و اعتماد النزف الرطب الشديد هو الاستطباب.



شكل 1: مقارنة معدل الاستجابة المخبرية (صفيحات > 20.000/ملم3) بين الدواءين لدى الفئة عالية الخطورة جداً بعد 24 و 72 ساعة من بدء تطبيق الدواء.



شكل 2: مقارنة تعداد الصفيحات لدى الفئة عالية الخطورة جداً من المجموعتين خلال 72 ساعة من تطبيق الدواء مع فاصلة ثقة 95%



شكل 3: مقارنة تعداد الصفيحات لدى الفئة عالية الخطورة من المجموعتين خلال 72 ساعة من تطبيق الدواء مع فاصلة ثقة 95%

References

1) Kurtzberg J, Stockman JA 3rd. ITP. AdvPediatr 1994; 41:111.
2) Carcao MD, et al. Fcgamma receptor IIa andIIIa polymorphisms inITP. Br J Haematol 2003; 120:135.
3) Kühne T, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed ITP from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. J Pediatr 2003; 143:605
4) KühneT,et al. Newly diagnosed ITP in childhood: an observational study. Lancet 2001; 358:2122.
5) Thrombocytopenic purpura . blood. 1992;79:1441-1446.
6) Steuber CP, Mahonet DH, Hoppin AG. Clinical manifestations and diagnosis of ITP. Uptodate 19.3.
7) Chang M, et al. Immune thrombocytopenic purpura plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megacaryocytopoiesis in vitro. Blood. 2003;102:887-895.
8) Thomas K. McInerny MD, FAAP. AAP Textbook of Pediatric Care. Copyright © 2009. P 2170.
9) Imbach P, et al. Childhood ITP:12months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group(ICIS). Pediatr Blood Cancer. 2006;46:351-356.
10) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of ITP in adults, children and pregnancy. Br J Haematol 2003; 120:574.
11) Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment. Blood 1993; 81:1246.
12) Handin RI, Stossel TP. Effect of corticosteroid therapy on the phagocytosis of antibody-coated platelets by human leukocytes. Blood 1978; 51:771.
13) Kitchens CS, Pendergast JF. Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. Blood 1986; 67:203.
14) Gernsheimer T, et al. Mechanisms of response to treatment in ITP. N Engl J Med 1989; 320:974.
15) Tarantino MD et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as IVIG at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed ITP in children. J Pediatr. 2006;148(4):489.
16) Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:4190.
17) Rosthj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. J Pediatr 2003; 143:302.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2012/3/27.

تاريخ قبوله للنشر 2012/7/18.