مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (6) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (6) 2018

دور مناسب الصفيحات(حجم الصفيحات الوسطي و معدل توزع الصفيحات) في التشخيص السببي لنقص الصفيحات

الدكتور فراس حسين *

إيهاب صالح **

(تاريخ الإيداع 29 / 10 / 2018. قُبِل للنشر في 29 / 11 /2018)

□ ملخّص □

مقدمة: يعد نقص الصفيحات من أشيع الاضطرابات الدموية المشاهدة عند مرضى العيادات و المقبولين ضمن المشفى،وتتراوح أعراضها السريرية من الحالات اللاعرضية إلى النزوف الخطيرة المهددة للحياة.يعتمد تشخيص سبب نقص الصفيحات بشكل أساسي على دراسة نقي العظم وهو إجراء راض.تعداد الدم الكامل يجرى حالياً بشكل روتيني ودون كلفة بالاعتماد على أجهزة التحليل الآلي و تظهر هذه الأجهزة مناسب الصفيحات و لازال استخدامها محدوداً في مقاربة نقص الصفيحات.

الهدف:تحري وجود علاقة بين مناسب الصفيحات(حجم الصفيحات الوسطي MPV ومعدل توزع الصفيحات PDW) وسبب نقص الصفيحات(مركزي المنشأ على مستوى نقي العظم أو محيطي خارج النقي) وتحديد الحساسية والنوعية لهذه المناسب لبحث إمكانية استخدامها في المقاربة البدئية لنقص الصفيحات.

المواد والطرائق:شملت الدراسة عينة عشوائية بسيطة (109) مرضى من المراجعين لعيادة أمراض الدم أو المقبولين في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بشكاية نقص صفيحات في الفترة الواقعة بين 2017 و 2018 ، اعتبر نقص الصفيحات بأنه نقص تعداد الصفيحات في الدم المحيطي عن (150) ألف/ميكرولتر. تم تأكيد نقص الصفيحات بإجراء لطاخة دم محيطية.تم استبعاد مرضى نقص الصفيحات دوائي المنشأ،و الخاضعين سابقاً أو حالياً لعلاج شعاعي أو كيماوي .

النتائج:شملت العينة 55 مريضاً شخص لديهم نقص صفيحات ناجم عن تخرب محيطي خارج النقي و54 مريضاً شخص لديهم نقص صفيحات ناجم عن نقص إنتاج ضمن نقي العظم .متوسط حجم الصفيحات كان 9.6 فمتولتر في النقص المحيطي و كان أعلى من نقص الانتاج ضمن النقي 8.5 فيمتولتر و هذا الفرق كان ذو دلالة احصائية p=0.0014، كان معدل توزع الصفيحات 15.4 فمتولتر في النقص المحيطي بينما كان 15.8 في نقص الانتاج ضمن النقي ولم يكن هذا الفرق ذو دلالة احصائية p=0.32 .. تمت دراسة الحساسية و النوعية لحجم الصفيحات الوسطي عند قيم مختلفة من منحني ROC وكانت القيمة الحدية المثلى (8.4) بمعدل حساسية 75% و نوعية 51% . والمساحة تحت المنحني بلغت 0.659 وهي قيمة يمكن الاعتماد عليها لاعتبار متوسط حجم الصفيحات مؤشر للتمييز بين نقص الصفيحات المركزي و المحيطي المنشأ.

الكلمات المفتاحية: نقص صفيحات الدم(thrombocytopenia)، حجم الصفيحات الوسطي(MPV)، معدل توزع الصفيحات(PDW)

* **مدرّس، قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم)، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

** **طالب دراسات عليا في أمراض الدم (ماجستير)، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.عنوان البريد الالكتروني** ehab.s.md@gmail.com

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (6) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (6) 2018

The Role of Platelets indices (Mean Platelet Volume MPV , Platelet Distribution Width PDW)in the diagnosis of Thrombocytopenia

Dr. Ferais Houseen*
Ehab Salah**

(Received 29 / 10 / 2018. Accepted 29 / 11 / 2018)

□ ABSTRACT □

Introduction: Thrombocytopenia is considered to be a common complain of outpatients and hospitalized ones, ranging from asymptomatic to severe death causing hemorrhage. Diagnosing thrombocytopenia depends mainly on study of bone marrow which is an invasive process. Complete Blood Count on automated hematology analyzers is widely used nowadays with no extra cost, and platelets indices are part of the blood profile and less often used in diagnosing thrombocytopenia.

Aim of the study: Investigation of a possible relationship between platelets indices (MPV and PDW) and thrombocytopenia etiologies (hypoproductive or hyperdestructive), and determine the sensitivity and specificity of platelets indices in the approach of thrombocytopenia.

Methods: a random sample of 109 patients in Tishreen University Hospital in Latakia City between 2017 and 2018 with thrombocytopenia. thrombocytopenia was defined as platelet count under 150×10^9/liter. A peripheral blood smear was performed to confirm. Patients with a history of drugs affecting platelets or having chemotherapy were excluded.

Results: 55 paients had hyperdestructive thrombocytopenia and 54 patients had hypoproductive thrombocytopenia, Mean Platelet Volume in hyperdestructive and hypoproductive groups was 9.6 and 8.5 respectively, and the difference was statistically significant p=0.0014. Sensitivity and specificity was carried out under different cut-off values of ROC curve and the perfect value was 8.4 fl with sensitivity and specificity were 75%, 51% respectively. The area under the curve AUC was 0.659 which was adequate for defining the cause of thrombocytopenia.

Keywords: Thrombocytopenia , Mean platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW)

* **Associate professor , Faculty of medicine , Tichreen university , Lattakia , Syria.**
****Postgraduate Student, Faculty of medicine , Tichreen university , Lattakia , Syria.**

مقدمة:

الصفيحات مكونات خلوية غير منواة تنتجها النواءات في نقي العظم Megakaryocyte حيث تتشكل من تجزؤ سيتوبلاسما النوءات في نقي العظم و تجول في الدوران على شكل أقرص غير منواة .النواءات هي خلايا عرطلة متعددة العناصر الصبغية تشتق من الخلية الجذعية الابتدائية و تخضع لانقسام داخلي .تتوضع النواءات عادة بالقرب من جيبانات النقي حيث تنضج و تحرر الصفيحات من هيولاها ، و يقدر ما يقتطع من النواءة في نهاية عمرها 5000 صفيحة تقريباً.[1]

تعيش الصفيحات وسطياً جائلة في الدوران 7 – 10 أيام و يقدر حجمها الوسطي 7.4 – 10.4 فمتولتر . [2]

عندما نقيم مشكلة نزفية يمكن أن تعزى إلى الصفيحات الدموية فإن تعداد الصفيحات هو الإجراء الأول و الأهم الذي يجب أن يجرى بفحص الصفيحات على لطاخة الدم المحيطي أو باستخدام طريقة العد الآلي .في لطاخة الدم المحيطي يوجد صفيحة وحدة لكل 10 – 40 كرية .[3].

نقص عدد الصفيحات الدموية يحدث عندما تفقد الصفيحات من الدوران بسرعة أكبر من سرعة استبدالها بصفيحات جديدة من نقي العظم حيث تتشكل. يمثل العدد النهائي للصفيحات التوازن بين سرعة إنتاج الصفيحات وبين نسبة ما يضيع أو يتخرب منه في الدم المحيطي [7]. و بما أن النقي يملك القدرة على مضاعفة إنتاجه من الصفيحات 8 – 10 مرات فإن عدد الصفيحات يبقى ثابتاً في معظم الحالات حتى ولو ازداد ضياعها أو تخربها. والمعدل الطبيعي لعدد الصفيحات عند البالغين 150 – 450 ألف صفيحة / ميكرولتر و يعتبر نقص هذا العدد من أشيع أسباب النزف .[4].

إن عدد الصفيحات أقل من 100 ألف / ميكرولتر يدل على ازدياد خطر النزف الذي يتناسب مع شدة النقص في عدد الصفيحات. إن أسباب نقص الصفحات الدموية كثيرة و مختلفة .[6] و يمكن أن يشترك أكثر من سبب واحد في إحداث نقص الصفيحات عند المريض نقص الصفيحات يمكن أن يكون نتيجة لإحدى الآليات المرضية التالية :

- نقص إنتاج الصفيحات.
- زيادة تحطم الصفيحات.

اضطراب الصفيحات الذي يعود إلى توزع غير طبيعي أو للتمديد[5]

تعد أجهزة تحليل الدم الآلية الطريقة المعتمدة اليوم في عد الصفيحات وغيرها من الخلايا الدموية. تتميز بالسهولة، السرعة، الدقة، إنخفاض الكلفة، واحتياجها لحجم صغير من عينة الدم.[10]

توفر أجهزة تحليل الدم الآلية قيم رقمية خاصة بتعداد الخلايا الدموية وحجمها، إلى جانب تقديم منحنيات توزع الحجم أو المخطط histogram الخاص بكل نوع من الخلايا الدموية، ومنها الصفيحات[7]. تتضمن مشعرات الصفيحات:

1- تعداد الصفيحات: المجال المرجعي لعدد الصفيحات هو 150-400*10^9/ل.[9]

2- حجم الصفيحات المكدسة Plateletcrit (Pct): نسبة حجم الصفيحات إلى حجم الدم الكلي .[9]

3- متوسط حجم الصفيحات mean platelet volume (MPV): يحسب بتقسيم Pct على تعداد الصفيحات. المجال المرجعي له 8-12 فمل .[9]

4- عرض توزع الصفيحات platelet distribution width (PDW): يعبر عن تفاوت حجوم الصفيحات عند مستوى 20% من ارتفاع المنحني الكلي. المجال المرجعي له هو9-14 فمل، الشكل(4-1) .[9]

أهمية البحث و أهدافه:

نقص صفيحات الدم من أشيع الاضطرابات الدموية في الممارسة السريرية ، وقياس حجم الصفيحات الوسطي ومعدل توزع الصفيحات يجرى حالياً بشكل روتيني ضمن تعداد الدم الكامل عند مقاربة أي مريض بنقص الصفيحات، التقليل من التكلفة المادية بشكل كبير و إمكانية تجنب الاجراءات الغازية المتمثلة ببزل و خزعة نقي العظم

عينة البحث:

عينة المرضى شملت عينة عشوائية بسيطة (109) مرضى من المراجعين لعيادة أمراض الدم أو المقبولين في شعبة أمراض الدم في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بشكاية نقص صفيحات ، حيث اعتبرنا نقص الصفيحات بأنه نقص تعداد الصفيحات في الدم المحيطي عن 150×10^9/ل .

أدخل بالدراسة المرضى المثبت لديهم وجود نقص صفيحات بعد إجراء تعداد دم شامل بالجهاز الآلي، و تم تأكيد نقص الصفيحات بإجراء لطاخة دم محيطية و إجراء العد اليدوي للصفيحات للتأكد من عدم وجود نقص صفيحات كاذب .تم استبعاد مرضى نقص الصفيحات دوائي المنشأ الذين لديهم قصة دوائية لأحد الأدوية التي قد تسبب نقص صفيحات ، و المرضى الخاضعين سابقاً أو حالياً لعلاج شعاعي أو كيماوي .

طرائق البحث و مواده:

بعد أخذ موافقة المرضى أخذت قصة مرضية كاملة مع فحص سريري كامل و دقيق و تحري وجود اعتلال عقد لمفاوية سطحي أو عميق ، ووجود ضخامات حشوية وإجراء دراسة دموية تتضمن تعداد الدم الكامل بجهازQuintus على أنابيب حاوية على مضاد التخثر (K3 EDTA) خلال 4 ساعات من سحب العينة مع إجراء الاستقصاءات الشعاعية عند الحاجة، وأجريت لطاخة دم محيطية لجميع المرضى مع إجراء بزل نقي عظم لتأكيد التشخيص النهائي لنقص الصفيحات.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

أجريت دراسة تحليلية مقطعية ل (109) مرضى مشخص لديهم نقص صفيحات بجهز التعداد الآلي و مؤكد من خلال دراسة اللطاخة الدموية . توزعو ضمن مجموعتين :المجموعة 1 (55 مريضاً) شخص لديهم نقص صفيحات ناجم عن تخرب محيطي خارج النقي، المجموعة 2 (54 مريضاً) شخص لديهم نقص صفيحات ناجم عن نقص إنتاج ضمن نقي العظم.

بلغت نسبة الذكور 59%، تراوحت أعمار المرضى بين 12 89 عاماً بمتوسط قدره 51 سنة وانحراف معياري20 سنة.تمت دراسة الفروق المعنوية بين مرضى المجموعتين، عند دراسة الفرق في متوسط العمر باستخدام اختبار Student's t test لم نجد أي فرق هام احصائياً (p=0.29).

العلامات النزفية الجلدية كانت الأعلى مشاهدة (24 مريض)و ذلك حسب درجة نقص الصفيحات تليها ضخامة الطحال (23مريض) و هو من الآليات الأساسية في التحطم المحيطي للصفيحات.

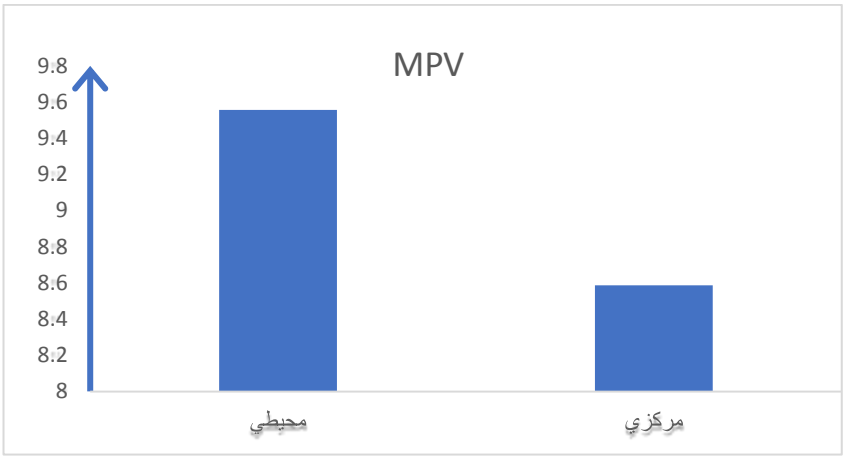
يوضح الجدول (1) توزع عينة الدراسة حسب سبب نقص الصفيحات و الآلية الإمراضية له :

	التشخيص	عدد المرضى
محيطي	انتان	20
	مناعي	16
	ITP	9
	TTP	1
	DIC	1
	فرط طحالية	8
مركزي	AA	4
	MDS	10
	عرطل	7
	ابيضاض	18
	لمفوما	6
	ارتشاح ورمي	1
	MM	4
	MF	2
	فالدنشتروم	1

يمثل الجدول(2) توزع عينة الدراسة حسب عدد الكريات البيض و الخضاب و تعداد الصفيحات و مناسب الصفيحات :

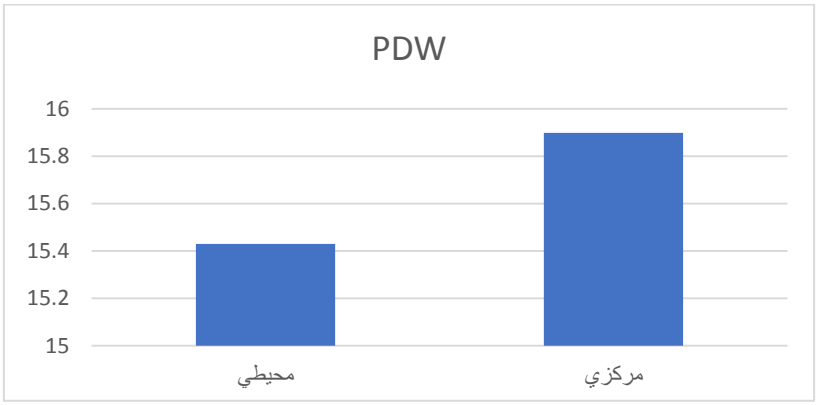
مشعرات الصفيحات	محيطي		مركزي		P value
WBC	6.7	± 6	10.8	±21.5	0.1
HGb	8.9	± 2.2	7.8	± 1.8	0.003
Platelet count ($X10^9$/L)	63.6	± 31	52.7	± 32	0.04
MPV(fL)	9.6	± 1.4	8.5	± 1.6	0.0014
PDW (fL)	15.4	± 4.4	15.8	± 5.7	0.32

P=0.0014



الشكل(1)متوسط حجم الصفيحات الوسطي لمجموعتي نقص الصفيحات المركزي والمحيطي

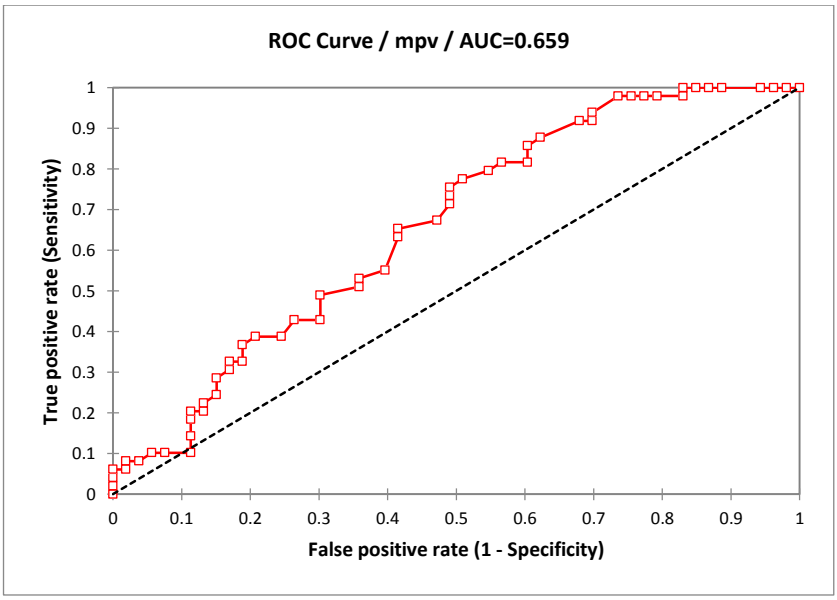
P=0.032



الشكل(2) متوسط معدل توزع الصفيحات لمجموعتي نقص الصفيحات المركزي والمحيطي

P=0.002

AUC=0.



الشكل (3) منحنى ROC الخاص بحجم الصفيحات

يمثل الجدول (3) قيم الحساسية و النوعية لحجم الصفيحات الوسطي بنقاط مختلفة من المنحنى:

MPV	Sensitivity	Specificity
8.4	%75	%51
9	%55	%60
10	%33	%81

الاستنتاجات و التوصيات:

كان لنقص الصفيحات مجال واسع من حيث العمر دون فرق احصائي هام بالنسبة لآلية الحدوث ، تراوحت أعمار المرضى بين 12 89 عاماً بمتوسط قدره 51 سنة وانحراف معياري20 سنة وتمت دراسة الفروق المعنوية بين مرضى المجموعتين، عند دراسة الفرق في متوسط العمر باستخدام اختبار Student's t test لم نجد أي فرق هام احصائياً (p=0.29)

في دراستنا النسبة تقريباً متساوية بين نقص الصفيحات المحيطي و المركزي (55 مريضاً) شخص لديهم نقص صفيحات ناجم عن تخرب محيطي خارج النقي و(54 مريضاً) شخص لديهم نقص صفيحات ناجم عن نقص إنتاج ضمن نقي العظم

العلامات النزفية الجلدية كانت الأعلى مشاهدة و ذلك حسب درجة نقص الصفيحات تليها ضخامة الطحال و هو من الآليات الأساسية في التحطم المحيطي للصفيحات

عدد الصفيحات في نقص الصفيحات المركزي المنشأ كان 52.7 ألف / ميكرولتر أقل منه في المحيطي 63.3 ألف / ميكرولتر و هو ذو قيمة احصائية p=0.04

متوسط حجم الصفيحات كان 9.6 فمتولتر في النقص المحيطي و كان أعلى من نقص الانتاج ضمن النقي 8.5 فيمتولتر و هذا الفرق كان ذو دلالة احصائية p=0.0014

بينما كان معدل توزع الصفيحات 15.4 فمتولتر في النقص المحيطي بينما كان 15.8 فمتولتر في نقص الانتاج ضمن النقي ولم يكن هذا الفرق ذو دلالة احصائية p=0.32 .

القيمة الحدية المثلى لحجم الصفيحات الوسطي كانت (8.4) بمعدل حساسية 75% و نوعية 51%. و المساحة تحت المنحني يمكن الاعتماد عليها لاعتبار متوسط حجم الصفيحات مؤشر للتمييز بين نقص الصفيحات الناجم عن نقص انتاج ضمن النقي عن نقص الصفيحات الناجم عن زيادة التحطم المحيطي .

الدراسة الإحصائية:

تم توصيف البيانات المستمرة بحساب المتوسط والإنحراف المعياري، أما البيانات الفئوية فقد تم التعبير عنها كنسب مئوية. تم استخدام إختبار one tail Student's t test لمقارنة المتوسطات بين المجموعتين. استخدم إختبار chi square لمقارنة المتغيرات الفئوية بين المجموعات، وإختبار Fisher's exact test في حال عدم تحقق شروط إختبار chi square. بالاستعانة بتطبيق XLstat، قمنا برسم منحنى Receiver operating characteristic (ROC) لتقييم دقة مناسب الصفيحات في التنبؤ بآلية نقص الصفيحات، ولتحديد نقطة الفصل المثلى لهذه المشعرات بين مجموعتي الدراسة.اعتبرت الفروق عند مستوى المعنوية P<0.05 ذات أهمية إحصائية.

التوصيات:

الاعتماد على حجم الصفيحات الوسطي بشكل أوسع في المقاربة البدئية لمرضى نقص الصفيحات وهذا قد يؤجل أو يلغي الحاجة لإجراءات غازية تتضمن دراسة نقي العظم

إجراء دراسات مستقبلية حول معدل توزع الصفيحات وبقية مناسب الصفيحات حول علاقتها بآلية نقص الصفيحات

المراجع:

[1] WESSELS P, HEYNS AD, PIETERS H, et al. *An improved method for the quantification of the in vivo kinetics of a representative population of 111In-labelled human platelets*. Eur J Nucl Med 2008; 10:522.

[2] HARKER LA, FINCH CA. T*hrombokinetics in man*. J Clin Invest 2010; 48:963.

[3] ZAULI G, VITALE M, FALCIERI E, et al. I*n vitro senescence and apoptotic cell death of human megakaryocytes*. Blood 1997; 90:2234.

[4] MASON KD, CARPINELLI MR, FLETCHER JI, et al. *Programmed anuclear cell death delimits platelet life span.* Cell 2007; 128:1173.

[5] DOWLING MR, JOSEFSSON EC, HENLEY KJ, et al. *Platelet senescence is regulated by an internal timer, not damage inflicted by hits.* Blood 2010; 116:1776.

[6] PENG J, FRIESE P, HEILMANN E, et al. *Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression*. Blood 2009; 83:161.

[7] MONTEAGUDO M, AMENGUAL MJ, MUÑOZ L, et al. *Reticulated platelets as a screening test to identify thrombocytopenia aetiology*. QJM 2008; 101:549.

[8] PRITAM SEWAKDAS KHAIRKAR1, ASHISH PANDEY2, SARIKA MORE1, MEGHA PANDEY2. *Annals of International Medical and Dental Research*, Vol (2), Issue (4) 2016

[9]Platelet distribution curves: interpretation, potentials and limitations. Sysmex Xtra Online, 2011

[10]VINHOLT, P.J.; HVAS, A.M.; NYBO, M. *An overview of platelet indices and methods for evaluating platelet function in thrombocytopenic patients*. Eur J Haematol, 92,5, 2014: 367-376.