

## المقارنة بين فعالية الأمينوغلوبولين الوريدي IVIG والبريدنزون في معالجة فرغرية نقص الصفائح الأساسية الحادة عند الأطفال

الدكتور سمير أصلان\*  
الدكتور فيصل مروشية\*\*  
علاء سلوم\*\*\*

(تاريخ الإيداع 13 / 2 / 2007. قبل للنشر في 4 / 4 / 2007)

### □ الملخص □

شملت الدراسة 26 مريضاً تراوحت أعمارهم بين 3 أشهر - 12 سنة، قبلوا في قسم الأطفال مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال عام واحد ( 2005 - 2006 ) بتظاهرات سريرية مختلفة، وتبين لديهم نقص صفائح، وتم وضع تشخيص نقص الصفائح الأساسي بعد بزل النقي.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

• المجموعة (1): مجموعة الأمينوغلوبولين الوريدي وضمت 9 مرضى.

• المجموعة (2): مجموعة البريدنزون وضمت 17 مريضاً.

تم تطبيق كل خطة علاجية مع تحديد عدد الصفائح عند التشخيص، وفي الأيام: 2-3-5-7-14-30-90 من العلاج.

بلغت نسبة المرضى الذين تجاوز لديهم تعداد الصفائح 20 ألف/مم<sup>3</sup> في اليوم الثاني من تطبيق العلاج 88.8% (8 مرضى) في المجموعة الأولى، بينما بلغت 23.5% (5 مرضى) في المجموعة الثانية.

كان متوسط عدد الأيام التي استغرقتها عدد الصفائح للعودة < 100 ألف/مم<sup>3</sup>، (4.2) يوماً للمجموعة الأولى و(21) يوماً للمجموعة الثانية.

تبين وجود اختلاف جوهري في سرعة الاستجابة على العلاج لصالح الأمينوغلوبولين مع نسبة شفاء أعلى من البريدنزون.

كلمات مفتاحية: فرغرية نقص الصفائح الأساسية، داء ويرلهوف.

\* أستاذ في قسم الأطفال-كلية الطب- جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

\*\*مدرس في قسم الأطفال-كلية الطب-جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

\*\*\*طالب دراسات عليا في قسم الأطفال-كلية الطب-جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

## A Comparison between the Efficacy of IVIG and Prednisolon in the Treatment of ITP in Children

Dr. Sameer Aslan \*  
Dr. Faisal Marrousheih \*\*  
Alaa Salloom \*\*\*

(Received 13 / 2 / 2007. Accepted 4/4/2007)

### □ ABSTRACT □

This study included 26 patients aged between 3 months – 12 years who were hospitalized in Pediatrics Department at AL-ASSAD University Hospital in Latakia in one year (2005-2006) with different clinical features. It proved that they had thrombocytopenia, using the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura by marrow aspiration.

The patients were divided into two groups:

Group (1): intravenous immunoglobulin; it included 9 patients.

Group (2): prednisolon; it included 17 patients.

Both methods of treatment were employed, and platelet counts of the patients were determined at diagnosis, and at 2,3,5,7,14,30,90, and 180 days of treatment.

The percentages of patients with platelet counts above 20,000/ $\mu\text{l}$  on the 2<sup>nd</sup> day of the treatment were 88.8% (8 patients) in the first group, and 23.5% (5 patients) in the second group. The mean time for achievement of platelet counts above 100,000/ $\mu\text{l}$  was (4.2) days for the first group, and (21) days for the second one.

There were significant differences in response to treatment in favor of immunoglobulin with a higher recovery percentage than prednisolon.

**Keywords:** Ideopathic thrombocytopenic purpura, Werlhof's disease.

---

\*Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*\*Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**مقدمة:**

تعتبر فرقرية نقص الصفيحات الأساسية (ITP) أشيع اضطراب نزفي مكتسب عند الأطفال مع معدل حدوث 40-80 حالة لكل مليون طفل سنوياً [1]، وتعرف على أنها مرض مناعي ذاتي يتميز بنقص صفيحات الدم المحيطي  $> 100$  ألف/مم<sup>3</sup> عائد لوجود أضرار مناعية ترتبط بمستضدات موجودة على سطح الصفيحات الدموية مسببة تدميرها بالجهاز الشبكي البطني والطحال [2].

تقسم الـ ITP إلى:

**ITP حادة:**

تتميز بالبداة المفاجيء حيث تبدأ الأعراض السريرية بعد حوال 1 - 4 أسابيع من انتان فيروسي شائع بظهور مفاجيء لنمشات وفرقریات معممة أو كدمات عند طفل كان بتمام صحته سابقاً، مع إمكانية حدوث نزوف من اللثة والأغشية المخاطية.

يبقى احتمال حدوث النزف ضمن القحف (ICH) نادراً وتتراوح نسبة حدوثه بين 0.1 - 1% عند المصابين بالـ ITP مع تعداد صفيحات  $> 20$  ألف/مم<sup>3</sup> [3].

يكون الفحص السريري طبيعياً تماماً عدا وجود النمشات والفرقریات أو الكدمات، ونادراً ما توجد ضخامة طحالية.

يقترح وجود موجودات مرضية كالضخامة الكبدية الطحالية، أو اعتلال عقد لمفاوية واضح تشخيصاً آخر. مخبرياً يشاهد نقص صفيحات شديد عادة مع حجم صفيحات طبيعي أو زائد، تكون بقية عناصر الدم طبيعية تماماً عدا وجود نقص في الخضاب عند حدوث النزوف الشديدة.

بيدي فحص نقي العظم محببات طبيعية، سلسلة حمراء طبيعية، وقد نجد زيادة في عدد النواءات.

قد تبدو بعض النواءات غير ناضجة دالة على زيادة تحول (زيادة الإنتاج التالية لزيادة التخرب) الصفيحات.

بقية الدراسات المخبرية مثل أضرار الـ ANA واختبارات الـ HIV تجرى تبعاً لاستطبابها [2].

**ITP مزمنة:**

تعتبر الـ ITP مزمنة عندما يستمر نقص الصفيحات لأكثر من 6 أشهر دون سبب واضح [2]، وتتميز الأعراض السريرية بكونها بسيطة وأحياناً غائبة ويكشف نقص الصفيحات خلال فحص روتيني عادة أو بعد مراجعة الطبيب بسبب رعاف متكرر أو فرقریات معاودة أو نزف هضمي أو بولي أو زيادة شدة أو مدة الطمث عند الإناث.

يحدث الشفاء العفوي عند 70-80% من الأطفال الذين يتظاهرون بـ ITP حادة خلال 6 أشهر، وتستطب المعالجة عندما ينخفض عدد الصفيحات الدموية إلى أقل من 20 ألف/مم<sup>3</sup>، وتتبع أهمية المعالجة من إمكانية الوقاية من النزف داخل القحف عند رفع عدد الصفيحات فوق 20 ألف/مم<sup>3</sup>.

تتضمن الخيارات العلاجية ما يلي [2]:

- 1- البريدنزونولون بجرعة 1-4 ملغ/كغ/يوم لمدة 3 أسابيع ثم تخفض تدريجياً.
- 2- الغلوبولينات المناعية الوريدية (IVIG) بجرعة 1غ/كغ/يوم لمدة يومين، وهي تقوم بحصر المستقبلات FC على خلايا الجهاز الشبكي البطني وتمنع تخرب الصفيحات.
- 3- المعالجة بـ Anti-D وريدياً: لا يزال موضع جدل، وإعطاؤه لإيجابي الـ Rh قد يسبب فقر دم انحلاي خفيف ويعطى بجرعة 50 مكغ/كغ كجرعة وحيدة أو مقسمة على يومين.

4- استئصال الطحال: ويستطب في حالة أو اثنتين:

- الأطفال < 4 سنوات مع ITP ناكسة < عام واحد، والذين لم تضبط أعراضهم بالمعالجة الدوائية.
- عندما تختلط الـ ITP الحادة مع نزوف مهددة للحياة (نزف داخل القحف) بحال عدم ارتفاع عدد الصفيحات بسرعة بعد نقل الصفيحات وإعطاء الأمينوغلوبولين والستيروئيدات [2].

5- السيكلوفوسفاميد - الدانازول - الانترفيرون ألفا - الدابسون - الأزاثيوبرين تستخدم كعلاجات إضافية للـ ITP المزمنة المقاومة للعلاجات التقليدية [4,5].

## أهمية البحث وأهدافه:

تتبع أهمية البحث من شيوع المرض، ومن خطر حدوث النزف داخل القحف والذي يحدث بنسبة 0.1-1% عند الأطفال المصابين بالـ ITP مع تعداد صفيحات أقل من 20 ألف/مم<sup>3</sup>، وتكون ذروة حدوثه خلال أول 48 ساعة بعد تشخيص الـ ITP [6].

يهدف البحث إلى المقارنة بين فعالية كل من الأمينوغلوبولين الوريدي والبريدنزون في علاج فرقية نقص الصفيحات الأساسية الحادة عند الأطفال من حيث سرعة الاستجابة للعلاج ونسبة النكس خلال الـ 6 أشهر الأولى بعد البدء بالمعالجة بكل من الطريقتين.

## عينة البحث:

جميع الأطفال المقبولين في قسم الأطفال بمشفى الأسد الجامعي، والمشخص لهم نقص صفيحات أساسي عن طريق بزل نقي العظم والتحليل الدموية، والذين لديهم تعداد صفيحات أقل من 20 ألف/مم<sup>3</sup>.

## طرق البحث وأدواته:

كل طفل يراجع المشفى بقصة سريرية لفرقيات أو كدمات أو نزوف مخاطية حديثة يجرى له تعداد عام وصيغة، تعداد صفيحات، CRP رقمي، زمن نزف وتختثر، PT-PTT، كومبس مباشر، سرعة تنقل، إضافة إلى بزل نقي العظم.

يدخل في الدراسة كل طفل لديه ما يلي:

- علامات سريرية مثل فرقيات أو كدمات.
- نقص صفيحات معزول > 20 ألف/مم<sup>3</sup>.
- سرعة تنقل و CRP ضمن المجال الطبيعي.
- كومبس مباشر سلبي.
- بزل نقي بيدي نوات طبيعية أو زائدة.

ويستثنى من الدراسة الأطفال الذين لم يواظبوا على العلاج أو الذين تعذرت متابعتهم خلال ستة أشهر من العلاج.

يتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين علاجيتين مختلفتين:

1- أمينوغلوبولين وريدي: بجرعة 1 غ/كغ/يوم لمدة يومين متتاليين

2- بريدنزون: بجرعة 3ملغ/كغ/يوم لمدة 5 أيام

ثم 2 ملغ/كغ/يوم لمدة أسبوعين

ثم 1 ملغ/كغ/يوم كل يومين لمدة أسبوعين

ثم 0.5 ملغ/كغ/يوم كل يومين لمدة أسبوع.

يستمر الاستشفاء حتى يرتفع تعداد الصفيحات < 20 ألف/مم<sup>3</sup>، ويتم مراقبة تعداد الصفيحات عند التشخيص وفي الأيام: 2- 3- 5- 7- 14- 30- 90- 180 من العلاج، وكذلك عند الضرورة وفي نهاية العلاج تدون النتائج. في حال عدم حدوث استجابة بعد 14 يوماً من تطبيق العلاج بإحدى الطريقتين يتم استخدام الطريقة الأخرى.

### النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 26 مريضاً تراوحت أعمارهم بين 3 أشهر - 12 سنة، قبلوا في مشفى الأسد الجامعي خلال العام 2005-2006 بشكاوى مختلفة، وتبين لديهم نقص صفيحات أساسي، وتم وضع التشخيص بعد إجراء بزل النقي. شكل الذكور 12 مريضاً وبنسبة 46%. كان متوسط الأعمار لمرضى الدراسة 5.6 سنة. كان هناك قصة انتان تنفسي سابق خلال فترة 4 أسابيع سابقة للمرض لدى 16 مريضاً وبنسبة 61.5%. شكلت الفرغريات (100%) والكدمات (92%) الأعراض السريرية الأشيع عند القبول لدى جميع المرضى، وكان تواتر الأعراض والعلامات السريرية كما في الجدول رقم (1).

جدول رقم (1) يبين تواتر الأعراض والعلامات السريرية عند القبول

التواتر	العرض أو العلامة السريرية
26 حالة ( 100%)	فرغريات
24 حالة ( 92%)	كدمات
8 حالات ( 30%)	رعاف
14 حالة ( 53%)	نزوف اللثة
0 حالة ( 0%)	علامات وأعراض عصبية ( ICH )

كان متوسط عدد الصفيحات لدى مرضى الدراسة عند القبول 8.19 ألف/مم<sup>3</sup>.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين وفق خطة العلاج المطبقة:

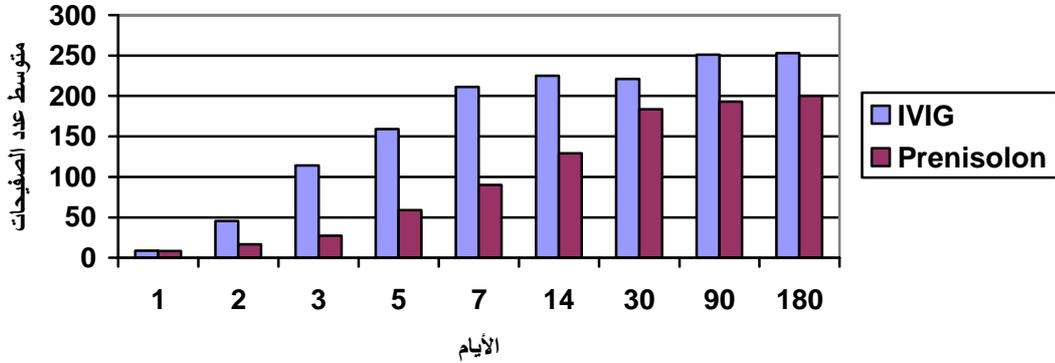
1- المجموعة الأولى: الأمينوغلوبولين الوريدي وكان عدد المرضى 9 في هذه المجموعة.

2- المجموعة الثانية: البريدنزون وكان عدد المرضى 17 مريضاً في هذه المجموعة.

كان متوسط عدد الصفيحات لدى القبول في المجموعة الأولى 7.95 ألف/مم<sup>3</sup> وفي المجموعة الثانية 8.3 ألف/مم<sup>3</sup>، وتطبيق اختبار الفرق بين نسبتي مجتمعين  $t = 0.28$  ( $P > 0.05$ ) تبين أنه لا يوجد فرق إحصائي هام بين متوسطي المجموعتين.

أعدنا تعداد الصفيحات في الأيام 2-3-5-7-14-30-90-180 من العلاج في كل طريقة.

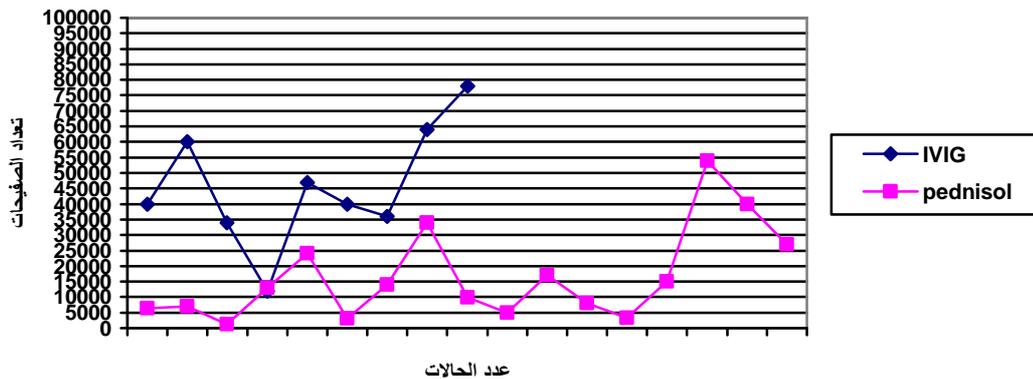
متوسط عدد الصفائح في كل مجموعة خلال أيام المراقبة موضح في المخطط رقم(1):



مخطط رقم (1) يبين متوسط عدد الصفائح خلال المعالجة في كلتا المجموعتين العلاجيتين

في اليوم الثاني كان متوسط عدد الصفائح لدى مرضى المجموعة الأولى (45.6 ألف/م<sup>3</sup>) في حين كان في المجموعة الثانية (16.5 ألف/م<sup>3</sup>) وبتطبيق اختبار الفرق بين متوسطي مجتمعين  $t = 4.14$ ،  $p < 0.001$  وكان هناك فارق إحصائي جوهري، أي إن مجموعة الأميونوغلوبولين كانت أفضل من حيث ارتفاع عدد الصفائح في اليوم الثاني من العلاج.

المخطط رقم(2) يوضح تعداد الصفائح في اليوم الثاني من العلاج في كلتا المجموعتين:



مخطط رقم (2) يبين تعداد الصفائح في اليوم الثاني من العلاج

تم إعادة الخطوات السابقة نفسها في الأيام 3 - 5 - 7 - 14، وتبين وجود فارق إحصائي جوهري في سرعة الاستجابة على العلاج لصالح مجموعة الأميونوغلوبولين.

في اليوم 30 من العلاج كان متوسط عدد الصفائح لدى مرضى المجموعة الأولى (221 ألف/م<sup>3</sup>)، في حين كان لدى المجموعة الثانية (183 ألف/م<sup>3</sup>)، وبتطبيق اختبار الفرق بين متوسطي مجتمعين  $t = 1.8$  ( $p > 0.05$ ) ولم

يلاحظ وجود فارق إحصائي جوهري، وكذلك في الأيام 90 - 180، أي إنه لا يوجد فارق جوهري من حيث ارتفاع متوسط عدد الصفحات في كلتا الطريقتين العلاجتين على المدى البعيد.

كما قارنا بين المجموعتين من حيث عدد المرضى الذين تجاوز لديهم عدد الصفحات 20 ألف/مم<sup>3</sup> في اليوم الثاني من العلاج وكانت نسبتهم في المجموعة الأولى 88.8%، في حين كانت النسبة في المجموعة الثانية 23.5%، ويتطبيق اختبار الفرق بين نسبي مجتمعين  $Z = 3.26$ ،  $(P < 0.05)$  وجدنا فارقاً جوهرياً بين المجموعتين، أي إن مجموعة الأمينوغلوبولين كانت أسرع في الوصول إلى قيم أعلى من 20 ألف/مم<sup>3</sup> وبشكل جوهري إحصائياً.

نسبة المرضى مع عدد صفحات فوق 20 ألف/مم<sup>3</sup> خلال أيام المعالجة موضحة في الجدول رقم (2):

جدول رقم (2) يوضح نسبة المرضى مع عدد صفحات فوق 20 ألف/مم<sup>3</sup> خلال أيام المعالجة

الأيام	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية
2	88.8%	23.5%
3	100%	58.8%
5	88.8%	76.4%
7	100%	100%
14	100%	88.2%
30	100%	100%
90	100%	100%
180	100%	93.3%

قمنا بدراسة متوسط عدد الأيام اللازم لارتفاع تعداد الصفحات < 20 ألف/مم<sup>3</sup>، كان متوسط عدد الأيام للمجموعة الأولى 2.1 يوماً وللمجموعة الثانية 4.2 يوماً ويتطبيق اختبار الفرق بين متوسطي مجتمعين  $t = 2.87$ ،  $(P < 0.05)$  وبالتالي كان العلاج بالأمينوغلوبولين أسرع في الوصول إلى قيمة أعلى من 20 ألف/مم<sup>3</sup> بفارق إحصائي جوهري.

كما قمنا بدراسة متوسط عدد الأيام اللازم لعودة تعداد الصفحات إلى الطبيعي ( $< 100$  ألف/مم<sup>3</sup>)، كان متوسط الأيام في المجموعة الأولى 4.25 يوماً وفي المجموعة الثانية 21 يوماً، ويتطبيق اختبار الفرق بين نسبي مجتمعين  $t = -3.29$ ،  $(P < 0.05)$  أي إن هناك فارقاً جوهرياً، وهذا يدل على أن عودة تعداد الصفحات إلى الطبيعي كان أسرع بكثير في مجموعة الأمينوغلوبولين.

قمنا أيضاً بتطبيق اختبار كاي تربيع لدراسة وجود استقلال أو ارتباط بين استجابة المرضى (ارتفاع عدد الصفحات) وتطبيق الطريقتين العلاجتين في اليوم الثاني من العلاج وكانت النتائج كما في الجدولين رقم (3) و(4):

جدول رقم (3) اقتران التكرارات المشاهدة

المجموع	لا استجابة	استجابة	
9	1	8	طريقة 1
17	13	4	طريقة 2

26	14	12	المجموع
----	----	----	---------

جدول رقم (4) افتتان التكرارات المتوقعة

المجموع	لا استجابة	استجابة	
9	4.9	4.1	طريقة 1
17	9.1	7.9	طريقة 2
26	14	12	المجموع

وبتطبيق اختبار كاي تربيع وجدنا ( $X^2 = 10.4$ ) وبحساب ( $P = 0.03$ ) ويوجد ارتباط وثيق بين استجابة المرضى وتطبيق الخطة العلاجية الأولى وكانت مجموعة الأمينوغلوبولين أفضل. بمتابعة المرضى لدراسة نسبة النكس خلال 6 أشهر من بدء العلاج، لم تحدث أي حالة نكس في المجموعة الأولى (نسبة النكس 0%)، بينما حدثت حالتان من انخفاض تعداد الصفائح  $> 100$  ألف/مم<sup>3</sup> بعد التحسن في المجموعة الثانية (نسبة النكس 11.7%).

هناك حالتان طبق لهما بريدنزون لمدة 14 يوماً دون استجابة أو ارتفاع تعداد الصفائح  $< 20$  ألف/مم<sup>3</sup> وتم تحويلهما إلى المجموعة العلاجية الأولى حيث حدثت الاستجابة بشكل سريع.

وبتحليل النتائج السابقة نجد أن العلاج بالأمينوغلوبولين كان أفضل بشكل مهم من حيث رفع تعداد الصفائح فوق 20 ألف/مم<sup>3</sup>، وكذلك أسرع من ناحية العودة إلى الأرقام الطبيعية للصفائح، كما أن نسبة الشفاء كانت أكبر ونسبة النكس كانت أقل.

### الاستنتاجات والتوصيات:

بينت الدراسة أن الأمينوغلوبولين كان العلاج الأفضل والأسرع في رفع تعداد الصفائح بالرغم من التكلفة العلاجية العالية نسبياً، وبما أن هدف المعالجة في فرقرية نقص الصفائح هو الوقاية من الـ ICH، وبما بأن التحسن السريع في رقم الصفائح يقلل بشكل مهم من خطر الـ ICH [7]، فإننا ننصح باستخدام الأمينوغلوبولين كعلاج أول لـ ITP كما أن نسبة الاستجابة العالية وسرعتها تجعله العلاج المفضل في الحالات المعقدة على البريدنزون والأدوية الأخرى.

### المراجع:

- 1- **CHOUDHRY, V.P.- Idiopathic thrombocytopenic purpura: Pathogenesis and management.** In: Gupta S (ed): Recent advances in Pediatrics Jaypee: New Delhi, 1998,PP 66-81.
- 2- **BEHERMAN,R; KLEIGMAN,R; JENSON,H – NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS, 16<sup>TH</sup> EDITION, W.B.SAUNDERS COMPANY, U.S.A. 2000, 1520-1522.**
- 3- **MEDEIROS, D; BUCHANAN ,R- Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura, Pediatr Clin N Am, 1996; 43: 757-72.**
- 4- **CHOUDHRY, V.P.; KASHYAP, R; AHLAWAT,S - Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic purpura, Int J Hematol ,1995; 61: 157-62.**
- 5- **CHOUDHRY, V.P.; KASHYAP, R; PATI,H.P.- Management of idiopathic thrombocytopenic purpura, Ind J Pediatr ,1998;65: 401-07.**
- 6- **BRENER, B; GUIBURD, J.N.; TATARSKY, I et al- Spontaneous intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura, Neurosurg,1988; 22: 761-64.**
- 7- **WOERNER, S.J.; ABILGOARD, C.F.; FRENH, B.N.- Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura, Pediatrics, 1981;67:653-660**