

بررسی عوامل موثر بر پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به ITP بستری شده در بیمارستان حضرت معصومه

چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۵ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۲ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (اتوایمبون)، شایعترین علت شروع حاد ترومبوسیتوپنی در کودکانی که از جهات دیگر سالم است. این مطالعه با هدف بررسی عوامل موثر بر پاسخ به درمان در کودکان بستری انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه گذشته‌نگر با بررسی پرونده بیماران بستری به علت ITP در بیمارستان حضرت معصومه (س) از فروردین ۱۳۸۸ تا تا اسفند ۱۳۹۷ انجام شد. معیارهای سن، جنس، علائم بالینی بدو ورود، پلاکت اولیه و نیز روزهای ۳، ۵، ۱۴ و ۱۸۰ از پرونده بیماران استخراج شد. نوع پروتکل درمانی، نیاز به تکرار درمان، عود بیماری و عوارض عمده درمان از پرونده ی بیماران استخراج و در نهایت داده‌ها با SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۲۲۹ بیمار مبتلا به ITP، ۵۱/۱٪ پسر و ۴۸/۹٪ دختر و میانگین سنی $3/7 \pm 3/4$ بود. ۳٪ افراد نیاز به تکرار درمان داشته و عود ۱۵/۲٪ بود. پاسخ به درمان در روزهای مختلف بدون ارتباط با سن و جنس و پلاکت اولیه (به جز یک مورد استثنا) بوده است ($P > 0/05$). در ارتباط با علائم بالینی، پاسخ به درمان در روزهای سه و پنج مرتبط با علائم بالینی بدو مراجعه و در روزهای ۱۴ و ۱۸۰ بدون ارتباط با آن بوده است. پاسخ به درمان در روزهای سه و پنج در پروتکل‌های درمانی مختلف ارتباط معنادار داشته اما در روزهای ۱۴ و ۱۸۰ تفاوت قابل توجهی وجود نداشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: بهترین پاسخ در گروه درمان ترکیبی با متیل پردنیزولون و IVIg بوده و کمترین پاسخ به درمان در گیرندگان متیل پردنیزولون به تنهایی مشاهده شد.

کلمات کلیدی: کودکان، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، درمان

سید کمال اسحق حسینی^۱، جواد حکیم الهی^۱، محمد آقاعلی^۱، زهرا مهربانی^۱، رسول کریمی مطلوب^{۳*}، سعید کریمی مطلوب^۴

۱- گروه اطفال، مرکز آموزشی درمانی حضرت فاطمه معصومه (س)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۲- گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۴- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

* نویسنده مسئول: قم، خیابان ساحلی، دانشگاه علوم پزشکی قم.

تلفن: ۰۲۵-۳۳۴۰۷۷۳۸

E-mail: rasoolkarimi2021@gmail.com

مقدمه

به طور اتفاقی در آزمایشات مشخص می‌شود.^۱ میزان بروز آن در سال در کودکان بین ۱/۹ تا ۶/۴ در بین ۱۰۰۰۰ کودک و در بالغین ۳/۳ به ازای ۱۰۰۰۰ نفر از آنها است.^۲ در کودکان، به طور عمده بین دو تا هفت سالگی رخ می‌دهد و معمولاً سابقه‌ای از عفونت ویروسی دستگاه تنفسی یا دستگاه گوارش ۲-۴ هفته پیش وجود دارد. در سنین بالاتر، عامل تأثیرگذار در ایجاد بیماری ناشناخته است.^۳

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنولوژیک (Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) یک اختلال خونریزی‌دهنده خودایمنی با ترومبوسیتوپنی ناشی از افزایش تخریب پلاکت و مهار تولید پلاکت است.^{۱-۳} ITP با اکیموز و پتشی پورپورا و یا با ترومبوسیتوپنی

نیاز بر اساس چکلیست محقق ساخته از پرونده‌ها تکمیل شد. اطلاعات موردنظر در زمان بستری شامل سن، جنس، سابقه (Upper respiratory infection (URI) شمارش اولیه پلاکت، شدت خونریزی اولیه بیمار، وجود یا عدم وجود (Inter cranial hemorrhage (ICH) داروهای مورد استفاده در ITP از پرونده بیماران استخراج گردید. پیامد مورد بررسی شامل سطح پلاکت روز سوم، روز پنجم، روز چهاردهم و پلاکت شش ماه پس از اطلاعات مربوط به بیمار ثابت شد. همچنین نیاز به تکرار درمان، نیاز به افزایش دوز IVIG، میزان عود بیماری و عوارض عمده درمان مثل واکنش آنافیلاکسی و منژیت آسپتیک نیز از پرونده‌ها استخراج گردید. در نهایت تمامی داده‌ها با استفاده از Oneway-ANOVA، Student's t-test، Chi-square test، Post HOC Logistic regression، Repeated measure و SPSS مورد بررسی و با کنترل متغیرهای موردنظر با استفاده از software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) آنالیز گردید.

یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه شامل ۱۱۷ پسر (۵۱/۱٪) و ۱۱۲ دختر (۴۸/۹٪) بودند. میانگین سن بیماران $45/8 \pm 41/4$ ماه بود. در ارتباط با پروتکل‌های درمانی به ترتیب شامل درمان ترکیبی متیل پردنیزولون و ایمونوگلوبولین وریدی ۱۶۲ مورد (۷۰/۷٪)، ایمونوگلوبولین وریدی ۵۷ بیمار (۲۴/۹٪) و کورتون به تنهایی ۱۰ بیمار (۴/۴٪) بود. دوز استفاده از ایمونوگلوبولین وریدی در بیماران مختلف یکسان نبوده و با دو دوز ۱ gr و ۲ gr تحت درمان قرار گرفته‌اند که به ترتیب ۸۱ بیمار (۳۷٪) و ۱۳۸ بیمار (۶۳٪) از کل این گروه را شامل می‌شدند. نیاز به تکرار درمان در طول مدت بستری تنها در ۹ نفر (۳/۹٪) از ۲۲۹ بیمار بوده است که یک نفر (۰/۴٪) در طول بستری افزایش دوز ایمونوگلوبولین وریدی داشته است. میزان بازگشت بیماری ۱۵/۳٪ بود. بیشتر بیماران ITP با علایم خفیف مراجعه کرده‌اند و از کل بیماران، ۱۶۷ بیمار (۷۲/۹٪) را شامل شد. فراوانی خونریزی متوسط ۲۵/۸٪ بوده است و تنها دو نفر از بیماران (۰/۹٪) خونریزی تهدیدکننده‌ی حیات داشته‌اند. ICH در یک نفر از ۲۲۹ بیمار رخ داده است (۰/۴٪) در یک نفر به صورت تصادفی (مراجعه بیمار به پزشک

براساس تعاریف استاندارد ITP که توسط Rodeghiero و همکاران منتشر شده است، ITP در کودکان به سه دسته حاد (مدت زمان > 3 ماه، ۵۰٪ موارد)، پایدار (۱۲-۳ ماهه، ۲۵٪ موارد) و نوع مزمن (> 12 ماه، ۲۵٪ موارد) تقسیم‌بندی می‌شود.^۷ اکثر کودکان مبتلا به ITP نتایج خوبی با میزان قابل توجهی از بهبود خودبه‌خود دارند و آنهایی که نیاز به مداخله دارند یا به سمت بیماری مزمن پیشرفت می‌کنند معمولاً به خوبی به درمان پاسخ می‌دهند.^۸

اغلب بیماران را معمولاً می‌توان با درمان معمولی مدیریت کرد. با این حال، گروه‌های کوچکی از بیماران وجود دارند که مدیریت آنها بسیار دشوار است و به هیچ درمانی پاسخ نمی‌دهند (یعنی بیماری‌های مقاوم به درمان دارند).^۹ یک متاآنالیز اخیر شامل نشان داد که ITP مزمن به‌طور عمده با جنس دختر، سن بالاتر در هنگام تشخیص، عدم وجود عفونت اخیر، شروع آهسته علایم، تعداد پلاکت بالاتر در زمان تشخیص، وجود آنتی‌بادی‌های ضد هسته (ANA) و درمان با کورتیکواستروئیدها و IVIG ارتباط دارد. پیش‌بینی پروگنوز این بیماری در مطالعات بزرگ و بین‌المللی متمرکز شده است.^{۱۰} در نتیجه این مطالعه با رویکرد بررسی فاکتورهای مختلف و تاثیر آنها در پاسخ به درمان و پیامد پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنولوژیک در کودکان انجام گردید.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر، پرونده ۲۰۰ بیمار مبتلا به ITP بستری در بیمارستان حضرت معصومه (س) از فروردین ۱۳۸۸ تا اسفند ۱۳۹۷ مورد بررسی قرار گرفت. روش نمونه‌گیری در مطالعه ما به صورت سرشماری بود.

معیار ورود به مطالعه شامل: تایید ابتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنولوژیک و سن یک ماه تا ۱۴ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد ترخیص با رضایت شخصی و کامل نشدن سیر درمانی بیمار، وجود پان سائیتوپنی یا بای‌سائیتوپنی، وجود اسپلنومگالی متوسط یا شدید در معاینات بالینی، BMA مبنی بر وجود تشخیصی دیگر به جز ITP، عدم دریافت هیچکدام از پروتکل‌های درمانی ITP و بیمارانی که اولین مراجعه آنها با تشخیص ITP در مرکز یا شهری دیگر بود بودند. اطلاعات مورد

جدول ۱: ارتباط بین سن و پاسخ به درمان در روزهای مورد مطالعه

P*	سن (ماه)		تعداد		
	انحراف معیار	میانگین			
۰/۹۹۴	۴۶/۷	۴۵/۹	۲۴	ندارد	پاسخ روز سوم
	۴۰/۹	۴۵/۸	۲۰۴	دارد	
۰/۸۹۷	۵۱/۱	۵۰/۱	۷	ندارد	پاسخ روز پنجم
	۳۹/۸	۴۸/۱	۱۵۷	دارد	
۰/۸۶۷	۴۳/۲	۴۸/۸	۹	ندارد	پاسخ روز ۱۴
	۴۰/۶	۵۱/۲	۱۴۳	دارد	
۰/۲۷۹	۳۸/۵	۵۵/۱	۴۳	دارد	پاسخ روز ۱۸۰
	۴۲/۵	۴۵/۹	۸۶	ندارد	

* آزمون آماری: Student's t-test, P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: توزیع فراوانی جنسیت و همبستگی با پاسخ به درمان در روزهای هدف

P*	تعداد				
	دختر	پسر			
۰/۷۵	۱۱(٪۴۵/۸)	۱۳(٪۵۴/۲)	۲۴	ندارد	پاسخ روز سوم
	۱۰۲(٪۴۹/۳)	۱۰۴(٪۵۰/۷)	۲۰۵	دارد	
۰/۶۴	۴(٪۵۷/۱)	۳(٪۴۲/۹)	۷	ندارد	پاسخ روز پنجم
	۷۶(٪۴۸/۱)	۸۲(٪۵۱/۹)	۱۵۸	دارد	
۰/۶۲۷	۵(٪۵۵/۶)	۴(٪۴۴/۴)	۹	ندارد	پاسخ روز ۱۴
	۶۸(٪۴۷/۲)	۷۶(٪۵۲/۸)	۱۴۴	دارد	
۰/۹۹۵	۱۵(٪۴۴/۱)	۱۹(٪۵۵/۹)	۳۴	ندارد	پاسخ روز ۱۸۰
	۳۸(٪۴۴/۳)	۴۸(٪۵۵/۸)	۸۶	دارد	

* آزمون آماری: Chi-square test, P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: توزیع فراوانی شدت علائم بالینی و ارتباط آن با پاسخ به درمان

P*	علائم بالینی			تعداد		
	شدید	متوسط	خفیف			
<۰/۰۰۱	۲(٪۸/۳)	۱۶(٪۲۵)	۱۶(٪۶۶/۷)	۲۴	ندارد	پاسخ روز سوم
	۰(٪۰/۰)	۵۳(٪۲۶)	۱۵۱(٪۷۴)	۲۰۴	دارد	
<۰/۰۰۱	۱(٪۱۴/۳)	۱(٪۱۴/۳)	۵(٪۷۱/۴)	۷	ندارد	پاسخ روز پنجم
	۰(٪۰/۰)	۳۸(٪۲۴/۲)	۱۱۹(٪۷۵/۸)	۱۵۷	دارد	
۰/۹۳۸	۰(٪۰/۰)	۲(٪۲۲/۲)	۷(٪۷۵/۸)	۹	ندارد	پاسخ روز ۱۴
	۱(٪۰/۷)	۳۷(٪۲۵/۹)	۱۰۵(٪۷۳/۴)	۱۴۳	دارد	
۰/۱۰۴	۰(٪۰/۰)	۴(٪۱۱/۸)	۳۰(٪۸۸/۲)	۳۴	ندارد	پاسخ روز ۱۸۰
	۱(٪۱/۲)	۲۵(٪۲۹/۱)	۶۰(٪۶۹/۸)	۸۶	دارد	

* آزمون آماری: Chi-square test, P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

ارتباطی بین جنسیت بیماران و پاسخ به درمان وجود نداشت ($P>0/05$). جهت ارزیابی موثر بودن علایم بالینی بدو ورود بر روی پاسخ به درمان نتایج که از این بررسی به دست آمد بدین شرح بود که پاسخ به درمان در ابتدای پروسه‌ی درمانی با علایم بالینی روز اول ارتباط دارد ($P<0/001$). اما با گذشت زمان و پیش رفتن زمان دریافت دارو، پاسخ به درمان ارتباط خود را با علایم بالینی روز اول از دست می‌دهد و سطح معناداری از ارتباط بین آنها وجود ندارد ($P>0/05$) (جدول ۳). در ارتباط با این پرسش که آیا پلاکت بدو ورود بیماران می‌تواند عاملی اثرگذار بر روی پاسخ به درمان آنها باشد

به‌علتی غیر از علایم افت پلاکت بوده است) و در یافته‌های آزمایشگاهی به پایین بودن پلاکت پی برده‌اند و با بررسی‌های بیشتر جهت یافتن علت آن تشخیص ITP گذاشته شده است. در تحلیل‌های آماری داده‌ها، ارتباط بین متغیر سن با پاسخ به درمان در روزهای سوم، پنجم، دو هفته و شش ماه بعد بررسی شد. در هیچ‌کدام از بازه‌های سنی از لحاظ آماری ارتباطی بین سن و پاسخ به درمان وجود نداشت ($P>0/05$) (جدول ۱). تفکیک جنسیت در تمام گروه‌های دیگر که به درمان پاسخ داده یا نداده‌اند در جدول ۲ آمده است. با توجه به نتایج به دست آمده مشخص شد که از لحاظ آماری

جدول ۴: بررسی ارتباط میانگین پلاکت بدو ورود با پاسخ به درمان در روزهای هدف به تفکیک پروتکل‌های درمانی

P*	پلاکت روز اول			تعداد		
	انحراف معیار	میانگین				
0/294	3100	6000	6	ندارد	متیل پردنیزولون	پاسخ روز سوم
0/595	3100	8500	4	دارد		
	6800	8100	16	ندارد	متیل پردنیزولون+ایمونوگلوبولین وریدی	
	6900	9100	146	دارد		
0/134	2800	4000	2	ندارد	ایمونوگلوبولین وریدی	
	8200	12000	55	دارد		
0/912	3500	8500	2	ندارد	متیل پردنیزولون	پاسخ روز پنجم
	2900	8200	5	دارد		
0/214	2600	4000	3	ندارد	متیل پردنیزولون+ایمونوگلوبولین وریدی	
	6900	9000	124	دارد		
0/42	1400	9000	2	ندارد	ایمونوگلوبولین وریدی	
	8000	13000	29	دارد		
0/005	1400	12000	2	ندارد	متیل پردنیزولون	دو هفته بعد
	1300	6800	5	دارد		
0/25	5000	5400	5	ندارد	متیل پردنیزولون+ایمونوگلوبولین وریدی	
	6900	9000	117	دارد		
0/854	7700	13500	2	ندارد	ایمونوگلوبولین وریدی	
	8200	14600	22	دارد		
0/909	4000	8300	3	ندارد	متیل پردنیزولون	شش ماه بعد
	2500	8600	3	دارد		
0/841	5800	8900	24	ندارد	متیل پردنیزولون+ایمونوگلوبولین وریدی	
	7900	7900	70	دارد		
0/202	5500	11500	7	ندارد	ایمونوگلوبولین وریدی	
	9600	16800	13	دارد		

جدول ۵: توزیع فراوانی پروتکل‌های درمانی و همبستگی با پاسخ به درمان در روزهای هدف

P*	تعداد	متیل پردنیزولون	متیل پردنیزولون+ایمونوگلوبولین وریدی	ایمونوگلوبولین وریدی
۰/۰۰۰	ندارد	۶(۰/۲۵)	۱۶(۰/۶۷۷)	۲(۰/۸۳)
	دارد	۴(۰/۲)	۱۴۶(۰/۷۱۲)	۵۵(۰/۲۶۸)
۰/۰۰۳	ندارد	۲(۰/۲۸/۶)	۳(۰/۴۲/۹)	۲(۰/۲۸/۶)
	دارد	۵(۰/۳/۲)	۱۲۴(۰/۷۸/۵)	۲۹(۰/۱۸/۴)
۰/۲۴	ندارد	۲(۰/۲۲/۲)	۵(۰/۵۵/۶)	۲(۰/۲۲/۲)
	دارد	۵(۰/۳/۵)	۱۱۷(۰/۸۱/۳)	۲۲(۰/۱۵/۳)
۰/۳۳۵	ندارد	۳(۰/۸/۸)	۲۴(۰/۷۰/۶)	۷(۰/۲۰/۶)
	دارد	۳(۰/۳/۵)	۷۰(۰/۸۱/۴)	۱۳(۰/۱۵/۱)

گزارش شد. میزان نیاز به تکرار درمان در گروهی که IVIg دریافت کرده بودند از دریافت‌کنندگان Anti-D و یا کسانی که دارویی دریافت نکرده‌اند بیشتر بود و ارتباط معناداری داشت ($P=۰/۱۳۷$) در پژوهش ما نیاز به تکرار درمان در طول مدت بستری تنها در ۹ نفر از ۲۲۹ بیمار بوده است (۳/۹٪) که نسبت به میزان مشابه در مطالعات پیشین درصد بسیار پایین‌تری را داشت که نشان‌دهنده‌ی پاسخ مناسب بیماران به درمان‌های اتخاذ شده بود.^{۱۲}

در مطالعه Palandri و همکارانش میزان عود در کودک حدودا ۲۰٪-۱۰٪ بود.^{۱۳} در مطالعه ما میزان عود بیماری ۱۵/۳٪ بود و در ۳۵ کودک از مجموع ۲۲۹ نفر مشاهده شد که با آمارهای جهانی ذکر شده در سایر مطالعات مطابقت داشت. در مطالعه ۱۰ ساله Watts که بر روی ۴۰۹ کودک مبتلا به ITP انجام شد، در ۶٪ از کودکان خونریزی شدید بروز یافته که نیاز به بستری شدن یا تزریق خون داشتند و یک نفر از کودکان (۰/۲٪) با خونریزی داخل مغزی در بدو ورود مراجعه کرده بود.^{۱۴}

در مطالعه ما بیشتر بیماران ITP با علائم خفیف مراجعه کرده بودند و از کل بیماران، ۷۲/۹٪ را شامل می‌شود که با آمارهای جهانی آن که ۷۷٪ است همخوانی دارد. خونریزی متوسط ۲۵/۸٪ بوده است و تنها دو نفر از بیماران (۰/۹٪) خونریزی تهدیدکننده حیات داشته‌اند و نسبت به بروز آن در فرانس‌ها که ۳٪ است، رقم پایین‌تری دارد. ICH در یک نفر از ۲۲۹ بیمار رخ داده است (۰/۴٪) که در بازه مورد انتظار (۰/۵٪-۰/۱٪) فرانس‌ها است.^{۱۵} در ارتباط با شمارش پلاکتی و میانگین آنها در روزهای مختلف درمانی، در تحقیقی که توسط Bilgir

یا خیر، نتایج نشان داد که کمترین میانگین پلاکت متعلق به گروه دریافت‌کننده‌ی ایمونوگلوبولین وریدی که در روز سوم پاسخ به درمان نداشته‌اند و این میزان برابر با ۴۰۰۰ بوده است. رتبه دوم نیز با میانگین پلاکتی ۶۰۰۰ و انحراف‌معیار ۳۶۰۰ متعلق به بیماران دریافت‌کننده پردنیزولون بوده است که در روز سوم پاسخ به درمان را از آنها مشاهده نکرده‌ایم. سایر نتایج مربوط به روزها و درمان‌های مختلف به تفکیک در جدول بالا آورده شده است. به‌عنوان جمع‌بندی کلی در هیچ‌کدام از گروه‌های درمانی ارتباطی بین پلاکت بدو ورود بیماران و پاسخ به درمان مشاهده نشد و سطح معناداری در تمامی گروه‌ها بیشتر از ۰/۰۵ بوده است. تنها مورد استثنا در بین نتایج، بیمارانی بوده‌اند که متیل‌پردنیزولون دریافت کرده‌اند و پاسخ به درمان کوتاه‌مدت (روز ۱۴) در آنها مرتبط با پلاکت بدو ورود بوده است ($P=۰/۰۰۵$) (جدول ۵). نتایج جدول ۵ نشان می‌دهد که پاسخ به درمان در روزهای سوم و پنجم وابسته به پروتکل درمانی است ($P<۰/۰۵$) اما پاسخ در دو هفته و شش ماه پس از درمان ارتباط معناداری با داروهای تجویز شده ندارد.

بحث

در مطالعه Kumar و همکاران که بر روی درمان و پیامد ITP در کودکان، با بررسی ۱۸۶ کودک که تحت درمان با IVIg (۲ g/kg)، Anti-D، استروئید، درمان ترکیبی و یا کسانی که تنها تحت پیگیری قرار گرفتند، نیاز به تکرار درمان در حدود نیمی از کودکان (۴۵٪)

و همکاران بر روی کودکان دریافت‌کننده استروئید انجام شده است، میانگین پلاکتی در دریافت‌کنندگان متیل پردنیزولون با دوز بالا در بدو ورود ۱۸۰۰۰ و در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷ و ۱۰ به ترتیب برابر با: ۲۰۵۰۰، ۴۱۰۰۰، ۶۹۰۰۰، ۱۰۶۰۰۰ و نیز ۱۲۲۰۰۰ در روز دهم بوده است.^{۱۶} همچنین در بررسی‌های Papagianni, Economou و سایر همکاران که به مقایسه اثرات درمانی IVIg و Anti-D پرداخته‌اند، در بیمارانی که طبق پروتکل درمانی IVIg (۱-۰/۸ g/kg) دارو دریافت کرده‌اند، میزان میانگین پلاکتی در بدو ورود ۱۰ هزار و در روزهای یک و هفت پس از درمان به ترتیب برابر با ۳۷۵۰۰ (با کمترین ۱۰۰۰ و بیشترین ۱۷۴۰۰۰) و ۲۴۳۰۰۰ (با کمترین ۲۶۰۰۰ و بیشترین ۶۴۷۰۰۰) بوده است.^{۱۷} در نتایج مطالعه ما بر روی بیماران، میانگین پلاکت بیماران در بدو ورود 9850 ± 7300 بود و همخوانی با میانگین سایر مطالعات دارد. میانگین پلاکتی در روزهای ۳، ۵، ۱۴ و ۶ ماه پس از درمان به ترتیب ۱۴۲، ۳۵۰، ۲۲۵ و ۲۳۶ هزار در دسی لیتر بود که نسبت به پاسخ به درمان در مطالعات مشابه شمارش پلاکتی بالاتری ثبت شد.

در ارتباط با عوامل موثر بر پاسخ به درمان طبق نتایج به دست آمده از مطالعه Parodi عنوان شده است که ارتباطی بین سن تشخیص بیماری، جنس، مدت زمان بروز علائم تا شروع درمان و نیز پلاکت بدو ورود، تاثیری بر روی پاسخ به درمان در بیماران نداشته است.^{۱۸} در مطالعه انجام شده توسط Higashide و دوستان در یک مطالعه ۱۰ ساله، ۷۶ بیمار را در پاسخ به IVIg مورد آنالیز قرار دادند. در کودکانی که به عنوان موارد تازه تشخیص داده بودند، پاسخ کوتاه‌مدت به درمان در ۶۹/۷٪ از کودکان به ثمر رسیده است که این میزان با سن بیشتر از ۲۳ ماه و پلاکت اولیه کمتر از ۹۰۰۰ ارتباط داشته است ($P < 0/05$).^{۱۹} در مورد پاسخ طولانی به درمان که در حدود ۵۳٪ از کودکان وجود داشته است تنها فاکتور دخیل در این مورد سن بالای ۲۳ ماه ذکر شده است ($P = 0/020$).^{۱۹} در مطالعه ما نیز تاثیر هر کدام از متغیرها به پاسخ به درمان بررسی شد. در بیانی واضح تر تاثیر سن، جنس، علائم بالینی بدو ورود و پلاکت روز اول بر پاسخ به درمان در روزهای ۳، ۵، ۱۴ و ۱۸۰ سنجیده شد. در نتایج حاصل آمده، سن و جنس هر دو با داشتن $P > 0/05$ در پاسخ به درمان بی‌تاثیر هستند. اما در ارتباط با علائم بالینی، در اوایل پروسه درمانی و در ارتباط با پاسخ به درمان در روزهای سه و پنج، علائم بالینی نقش تاثیرگذار داشتند به

گونه‌ای که افرادی که علائم بالینی خفیف داشتند نرخ بیشتری در پاسخ به درمان داشته‌اند و کسانی که با علائم بالینی شدید مراجعه کرده‌اند عدم پاسخ به درمان را بیشتر ثبت نموده‌اند ($P < 0/001$). اما به تدریج با سپری شدن از زمان تشخیص و تجویز درمان، این ارتباط بی‌معنا می‌شد به گونه‌ای که در روزهای ۱۴ و ۱۸۰ ارتباطی را بین علائم بالینی بدو ورود و پاسخ به درمان در این روزها مشاهده نمی‌کنیم ($P > 0/05$). در ارتباط با پلاکت روز اول در هیچکدام از مقاطع پاسخ به درمان و با هیچکدام از پروتکل‌های درمانی ارتباط معناداری را مشاهده نمی‌کنیم. تنها مورد استثنا در جمله ذکر شده، پاسخ به درمان روز ۱۴ ام در بیمارانی بود که تنها متیل پردنیزولون دریافت می‌کردند که سطح معناداری ۰/۰۰۵ گزارش شده است که از لحاظ آماری مدنظر می‌باشد. حتی از نظر وجود پلاکت زیر ۹۰۰۰ که در پژوهش Higashide به آن اشاره شده است که می‌تواند عاملی تاثیرگذار باشد، اما میانگین‌های پلاکتی زیر ۹۰۰۰ در روزها و پروتکل‌های درمانی مختلف، هیچکدام تفاوت معناداری را نشان نمی‌دهند. در مجموع می‌توان بیان کرد که ارتباط معناداری بین پلاکت روز اول و پاسخ به درمان در روزهای مختلف وجود ندارد. Parodi و همکاران بر روی بیماران ITP که درمان ترکیبی استروئید و ایمونوگلوبولین وریدی دریافت کرده بودند، روند درمانیشان را بررسی نمودند. در نتایج آنها پاسخ کلی به درمان ۶۸٪ بوده که از این تعداد، ۲۵٪ شان پاسخ کامل یا بهبودی داشته‌اند. جمعیتی از بیماران که به درمان پاسخ نداده‌اند نیز ۳۳٪ ذکر شده است.^{۱۸} در مطالعه ما میزان پاسخ کلی به درمان در پروتکل ترکیبی، ۹۰٪ بوده است و تنها حدود ۱۰٪ از بیماران در این گروه به درمان پاسخ نداده‌اند که رقم بسیار مطلوب تری نسبت به مطالعات مشابه دارد. در مطالعه Celik و همکاران بر روی مقایسه اثرات درمانی سه داروی Anti-D، متیل پردنیزولون و IVIg در مجموع ۶۰ بیمار مبتلا به ITP انتخاب شده و به صورت رندوم در سه گروه ۲۰ تایی قرار گرفتند. در نتایج تحقیق تفاوت معناداری در پلاکت روز اول و سوم بین گروه‌ها وجود نداشت. هر چند در پلاکت روز هفتم میزان شمارش روز هفتم در کودکانی که متیل پردنیزولون دریافت کرده بودند به مراتب کمتر از دریافت‌کنندگان IVIg بوده است ($P = 0/03$).^{۲۰} در مطالعه ۱۰ ساله Watts بر روی ۴۰۹ کودک مبتلا به ITP که در دو گروه گیرنده درمان (که داروهای خط اول شامل متیل پردنیزولون، IVIg و Anti-D را

تفاوتی با یکدیگر نداشتند. میانگین زمانی برا رسیدن پلاکت به بالای ۲۰ هزار در گروه IVIg ۲/۹ روز و در کسانی که برای آنها استروئید تجویز شده بود ۴/۱ روز بود که سرعت رسیدن به این سطح از پلاکت در دو گروه تفاوت معنادار داشت ($P < 0/05$). همچنین در پاسخ بلندمدت بیماران طی فالوآپ کردن آنها تفاوت عمده‌ای در میانگین پلاکتی در روزهای ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$)^{۲۳}.

در نتایج حاصل از مطالعه ما پاسخ به درمان در روزهای سوم و پنجم وابسته به پروتکل درمانی است ($P < 0/05$) و این نتیجه را در مطالعات Erduran, Eghbali و همکارانشان نیز مشاهده می‌کنیم. در عین حال پاسخ در دو هفته و شش ماه پس از درمان ارتباط معناداری با داروهای تجویز شده نداشت. در تحقیق ما پاسخ روزهای مختلف نسبت به دوز IVIg (۱ یا ۲ g/kg) در هر دو پروتکل ترکیبی و IVIg به تنهایی ارزیابی شد. در هیچکدام از نتایج سطح معناداری گزارش نشد. در واقع ما با دوز پایین‌تری از IVIg نیز به همان میزان از پاسخ به درمان دست می‌باییم. در مطالعه Güngör و همکاران میزان عود در کودکانی که تحت درمان قرار گرفته و مبتلایانی که دارویی دریافت نکرده بودند مقایسه شد و میزان عود با رقم قابل توجهی در گروه اول کمتر بود ($P = 0/03$) نرخ عود در بین پروتکل‌های درمانی مختلف، واضحاً در کودکانی که متیل پردنیزولون با دوز بالا دریافت کرده بودند نسبت به دریافت‌کنندگان ایمونوگلوبولین داخل وریدی بالاتری بود ($P = 0/043$)^{۲۴}. در مطالعه ما عود با پروتکل‌های درمانی مختلف و همچنین با دوزهای متفاوت IVIg هیچ ارتباطی نداشته و در هر دو P-value بیشتر از ۰/۰۵ حاصل شده است. در مطالعه Parodi و همکاران در ارتباط با عوارض دارویی هیچ عارضه‌ای در ارتباط با درمان ترکیبی با استروئید و IVIg نه در زمان تجویز دارو و نه در فالوآپ بیماران ذکر نشده است.^{۱۸} در مطالعه ما یک مورد افزایش فشارخون به دنبال مصرف متیل پردنیزولون و یک مورد سردرد شدید در ناحیه تمپورال (همراه با مشاوره اورژانسی با نورولوژیست اطفال) ناشی از مصرف IVIg رخ داده است. در پژوهش ما نتایج در پاسخ کوتاهمدت به درمان (روز ۱۴)، افزایش سن بدون تأثیر بوده است، جنس دختر، پلاکت اولیه و درمان با IVIg به تنهایی نسبت به درمان ترکیبی منجر به افزایش پاسخ به درمان می‌شود. همچنین داشتن علائم بالینی متوسط و پروتکل درمانی ترکیبی منجر به کاهش شانس پاسخ به

دریافت کرده بودند) و بدون درمان قرار گرفته بودند، میانگین سنی کودکان ۵/۸۵ سال و فراوانی جنسیت برابر بود. میانگین پلاکت بدو ورود ۱۹۰۰۰ بوده است. پاسخ به درمان در دریافت‌کنندگان کورتیکواستروئید ۹۲٪، در IVIg ۸۷٪ و در کودکانی که Anti-D گرفته‌اند ۹۱٪ بوده است. تفاوت معناداری بین پاسخ در گروه‌های مختلف وجود نداشت.^{۱۴} Akbayram و همکاران با تحت‌نظر قرار دادن ۲۶۰ کودک مبتلا به ITP به تأثیرات ۵ نوع درمان شامل متیل پردنیزولون با دوز بالا (۳۰ mg/kg) به مدت سه روز یا ۲۰ mg/kg به مدت چهار روز، استروئید خوراکی با دوز استاندارد (۲ mg/kg) برای ۱۴ روز، IVIg (۱ g/kg) برای دو روز، درمان ترکیبی متیل‌پردنیزولون با دوز بالا همراه با IVIg و نیز درمان با Anti-D (۵۰ μg/kg) برای دوره شش روزه) را از جهت پاسخ به درمان کوتاهمدت و درصد مزمن شدن با یکدیگر مقایسه نمودند. در نتایج این مطالعه، بین پاسخ کوتاهمدت به درمان و پروتکل درمانی و هم چنین مزمن شدن بیماری با نوع درمان ارتباط معناداری وجود نداشت و در هر دو نتیجه P-value بیشتر از ۰/۰۵ گزارش شده است.^{۲۱} در سال ۲۰۱۶ در مطالعه Eghbali و همکارانش، بر روی ۶۰ کودک مبتلا به ITP تفاوت پاسخ به درمان در IVIg (۱ g/kg) و Anti-D (۵۰ μg/kg) در بدو ورود و روزهای ۳ و ۷ و ۱۴ مقایسه نمودند. میانگین پلاکت بدو ورود در بیماران ۱۴۲۰۰ بوده، پاسخ به درمان در روز سوم در Anti-D بسیار قابل توجه‌تر بوده است و نسبت معناداری را نشان می‌دهد ($P < 0/01$). (میانگین پلاکتی ۴۳۲۰۰ در مقابل ۷۶۰۰۰). هر دوی این درمان‌ها افزایش قابل توجه شمارش پلاکتی در روزهای ۷ و ۱۴ داشته اند که تفاوت قابل توجهی بین آنها نبوده است.^{۲۲} در عوارض جانبی آنها به غیر از افت هموگلوبین، سایر عوارض نظیر سردرد، آلرژی و تب، نرخ بسیار پایین‌تری در بیماران دریافت‌کننده Anti-D نسبت به IVIg داشته است ($P < 0/05$). بنابراین Anti-D علاوه بر توانایی بر بالابردن سریع پلاکت‌ها، از نظر عوارض دارویی ایمنی است.^{۲۳} با مقایسه پیامد و هزینه درمان با IVIg و استروئید در ۴۲ کودک مبتلا به ITP با شمارش پلاکت اولیه ۲۰۰۰۰ یا کمتر که توسط Erduran انجام شد نتایج به این صورت بود که پلاکت و پاسخ به درمان در روزهای ۲، ۴، ۷، ۱۴، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰ و سپس در بازه‌های سه ماهه به مدت شش ماه بررسی شد. میانگین پلاکتی در روزهای صفر، ۲، ۴، ۷ و ۱۴ در دو گروه

ایمونوگلوبولین وریدی به تنهایی بوده، رده دوم گروه پروتکل ترکیبی (متیل پردنیزولون همراه با ایمونوگلوبولین وریدی) بوده و کمترین پاسخ به درمان را در گیرندگان متیل پردنیزولون به تنهایی مشاهده می‌کنیم. سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه روش‌های درمانی و بررسی عوامل موثر بر پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمونولوژیک بستری شده در بیمارستان حضرت معصومه (س) از سال ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۷" در مقطع دکترای عمومی در سال ۱۳۹۷ و کد اخلاق IR.MUQ.REC.1397.208 و کد ثبت ۱۲۱۴ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم اجرا شده است.

References

- Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology* 2006;133(4):364-74.
- Cooper N. State of the art-how I manage immune thrombocytopenia. *British journal of haematology* 2017;177(1):39-54.
- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2017;129(21):2829-35.
- Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book* 2015;2015(1):237-42.
- Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes?. *Blood advances* 2017;1(24):2295-301.
- Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Current opinion in hematology* 2007;14(5):515-9.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009;113(11):2386-93.
- Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 2006;91(8):1041-5.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine* 2002;346(13):995-1008.
- Tafaraji J, Heydari H, Rezvan S, Noori E. Evaluation of the Relationship Between Epidemiological Factors and Laboratory Findings With the Cause of Neutropenia in Children: A Cross-Sectional Study. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2021;20(3):256-61.
- Heitink-Polle KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014;124(22):3295-307.
- Kumar M, Vik TA, Johnson CS, Southwood ME, Croop JM. Treatment, outcome, and cost of care in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *American journal of hematology* 2005;78(3):181-7.
- Palandri F, Polverelli N, Catani L, Sollazzo D, Romano M, Levorato M, Vianelli N. The choice of second-line therapy in steroid-resistant immune thrombocytopenia: Role of platelet kinetics in a single-centre long-term study. *American Journal of Hematology* 2014;89(11):1047-50.
- Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clinical pediatrics* 2004;43(8):691-702.
- Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. *Elsevier/Saunders* 2015.
- Bilgir O, Bilgir F, Kebapçılar L, Bozkaya G, Çalan M, Kırbıyık H, Avcı M, Sari I, Yuksel A, Isikyakar T. Comparison of conventional dose steroid treatment and high dose steroid treatment as run-in regime for splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfusion and Apheresis Science* 2011;44(3):239-42.
- Papagianni A, Economou M, Tragiannidis A, Karatza E, Tsatra I, Gombakis N, Athanassiadou-Piperopoulou F, Athanasiou-Metaxa M. Standard-dose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2011;33(4):265-9.
- Parodi E, Giordano P, Rivetti E, Giraudo MT, Ansaldi G, Davitto M, Mondino A, Farruggia P, Amendola G, Matarese SM, Rossi F. Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms. *Blood Transfusion* 2014;12(3):340.
- Higashide Y, Hori T, Yoto Y, Kabutoya H, Honjo S, Sakai Y, Nojima M, Yoda M, Yamamoto M, Tsutsumi H. Predictive factors of response to IVIG in pediatric immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics International* 2018;60(4):357-61.
- Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, Dursun M. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2013;35:228-33.
- Akbayram S, Dogan M, Ustyoğlu L, Akgun C, Peker E, Bilici S, Caksen H, Oner AF. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2011;17(6):E30-5.
- Eghbali A, Azadmanesh P, Bagheri B, Taherhamadi H, Sadeghi Sedeh B. Comparison between IV immune globulin (IVIg) and

درمان طبق اعداد ذکر شده می‌شود. در پاسخ طولانی مدت به درمان در روز ۱۸۰، جنس مونث، پلاکت بدو ورود بالاتر، پروتکل IVIg به تنهایی منجر به افزایش شانس پاسخ به درمان می‌شود اما سن بالاتر، علائم بالینی متوسط و استفاده از پروتکل درمانی ترکیبی منجر به کاهش آن. در جمع‌بندی کلی، در مورد جنسیت، پلاکت اولیه و علائم بالینی عدم تطابق با معیار جهانی را داریم. اما در ارتباط با پروتکل درمانی نتایج کاملاً منطبق می‌باشند. بنابراین اتخاذ روش درمانی مناسب در پاسخ سریع و کوتاه‌مدت به درمان موثر بوده و گذر از مرحله حاد بیماری را میسر می‌سازد. براساس Logistic regression و نتایج Hoc test و Chi-square test بهترین پاسخ به درمان مربوط به گروه

- anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study. *Fundamental & clinical pharmacology* 2016;30(4):385-9.
23. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turkish Journal of Pediatrics* 2003;45(4):295-300.
24. Güngör T, Bilir ÖA, Çulha VK, Güngör A, Kara A, Azık FM, Yaralı HN. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatrics & Neonatology* 2019;60(4):411-6.

Investigating factors affecting the response to treatment in patients with ITP

Abstract

Received: 07 Oct. 2022 Revised: 14 Oct. 2022 Accepted: 14 Dec. 2022 Available online: 22 Dec. 2022

Seyed Kamal Eshagh Hossaini M.D.¹

Javad Hakimelahi M.D.¹

Mohammad Aghaali M.D.²

Zahra Mehrabi M.D.¹

Rasool Karimi Matlob M.D.^{3*}

Saeed Karimi Matlob M.D.⁴

1- Department of Pediatrics, Hazrat Fatemeh Masoumeh Educational and Therapeutic Center, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

2- Department of Social and Family Medicine, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

3- General Practitioner, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

4- General Practitioner, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

* Corresponding author: Qom University of Medical Sciences, Saheli St., Qom, Iran.
Tel: +98-25-32407738
E-mail: rasoolkarimi2021@gmail.com

Background: Idiopathic thrombocytopenic purpura (autoimmune), the most common cause of acute onset of thrombocytopenia in children who are otherwise healthy. This study was conducted with the aim of investigating the factors affecting the response to treatment in hospitalized children.

Methods: This retrospective study was conducted by examining the files of patients hospitalized due to ITP in Hazrat Masoumeh (S) Hospital from April 2009 to March 2019. The criteria for inclusion in the study included confirming the diagnosis of ITP and the age of 1 month to 14 years, and the exclusion criteria included cases of discharge with personal consent and not completing the patient's treatment course, the presence of pancytopenia or bicytopenia, the presence of moderate or severe splenomegaly or severe in clinical examinations, BMA based on the presence of a diagnosis other than ITP, not receiving any of the ITP treatment protocols, and patients whose first visit with the diagnosis of ITP was in another center or city. The information about age, sex, clinical symptoms on arrival, initial platelets and the platelets of days 3, 5, 14 and 180 were extracted from the patients' files. The type of treatment protocol, the need to repeat the treatment, the recurrence of the disease and the major complications of the treatment were extracted from the patients' files and finally the data were analyzed with SPSS software.

Results: The response to the treatment on different days was unrelated to the age, gender, and initial platelets (except for one exception) ($P>0.05$). In relation to clinical symptoms, the response to treatment on days three and five was related to the clinical symptoms at the time of presentation and on days 14 and 180 it was unrelated. Response to treatment on days 3 and 5 in different treatment protocols had a significant relationship ($P<0.05$), but there was no significant difference on days 14 and 180.

Conclusion: The best response was in the combined treatment group with methylprednisolone and IVIg, and the lowest response to treatment was observed in those receiving methylprednisolone alone.

Keywords: children, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), treatment.