

نقش پیش گوئی کندی حجم متوسط پلاکتی در پیش آگهی پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک حاد در کودکان در طول یکماه بعد از درمان

دکتر کاظم سخا: دانشیار بیماریهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Sakhak@tbzmed.ac.ir

دکتر عظیم رضامند: استادیار هماتولوژی و اونکولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۱۱/۱۹، پذیرش: ۸۶/۹/۷

چکیده

زمینه و اهداف: حجم متوسط پلاکتی (Mean Platelet Volume, MPV) نمادی از سرعت تخریب پلاکت در خون محیطی میباشد افزایش آن نشانگر سرعت تخریب پلاکت ها در خون محیطی بوده که بیانگر افزایش فعالیت مغز استخوان در تولید پلاکت ها میباشد لذا بر آن شدیم که توان پیش گوئی کندی آنرا در پیش آگهی پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک حاد (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) بررسی نمائیم.

روش بررسی: ۵۰ بیمار مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک حاد که از مهر ۱۳۸۲ لغایت مهر ۱۳۸۴ در مرکز پزشکی کودکان تبریز بستری شده بودند با حذف موارد مزمن و سایر علل ترومبوسیتوپنی انتخاب و تحت بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه شمارش گلبول های خونی، هموگلوبین، هماتوکریت و حجم متوسط پلاکتی توسط دستگاه CBC HI انجام شد. بیماران بر اساس MPV قبل از درمان به سه گروه پائین، نرمال و بالا طبقه بندی و بعد از درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) یک و دو هفته و یکماه بعد با شمارش پلاکتی پی گیری شدند.

یافته ها: در این مطالعه ۴۲٪ بیماران MPV پائین، ۴۰٪ نرمال و ۱۸٪ بالا داشتند. در پی گیری این بیماران همه کودکانی که MPV پائین یا نرمال داشتند در هفته اول بعد از درمان ($P=0/004$) و هفته دوم ($P=0/001$) و یک ماه بعد ($P=0/001$) جواب به درمان مناسب داشتند ولی در بیمارانی که MPV بالا داشتند گرچه رابطه معنی داری در هفته اول ($P=0/04$) و هفته دوم ($P=0/002$) دیده شد ولی یکماه بعد با توجه به ($P=0/161$) این رابطه معنی دار نبود. همچنین کودکانی که سابقه عفونت یا واکنش های واکنشی در یک ماه اخیر داشتند MPV پائین یا نرمال داشته و نسبت به کودکان فاقد سوابق فوق پیش آگهی بهتری داشتند ($P=0/001$).

نتیجه گیری: در کودکان مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک حاد که MPV اولیه و قبل از درمان ها پائین یا نرمال بوده و سابقه عفونت یا واکنش های واکنشی اخیر داشته باشند میتوان انتظار بهبودی آن ها را در طول یک ماه داشت ولی در مواردیکه MPV بالا باشد این انتظار قابل اعتماد نخواهد بود.

کلید واژه ها: ترومبوسیتوپنی، پیش آگهی، ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنی پورپورا، حجم متوسط پلاکتی، پلاکت

مقدمه

ها از مگاکاریوسیت های مغز استخوان و برداشت تسریع شده از خون محیطی میباشد (۱). از نظر پاتوژنز ITP حاد اغلب در ارتباط با پاسخ ایمنی نا مناسب است (۱) گرچه هنوز مکانیسم تحریک اولیه اتوآنتی بادی ها مشخص نشده ولی این اتوآنتی بادی ها اختصاصی بوده و به گلیکوپروتئین های سطحی پلاکت ها متصل و به علت نامعلومی گلیکوپروتئین های GPIIb/IIIa و GPIb/IX تبدیل به اتوآنتی ژن شده که خود منجر به تحریک سیستم ایمنی از نظر تولید آنتی بادی از یک طرف و انهدام پلاکت ها از طرف دیگر میگردد. با اتصال آنتی بادی به گلیکوپروتئین ها پلاکت ها به

پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک شایعترین علت ترومبوسیتوپنی خود محدود شونده در کودکان بوده (۱) و ۹۰-۸۰٪ کودکان مبتلا طی چند روز یا چند هفته و حداکثر تا ۶ ماه بهبود مییابند (۲). این بیماری بطور شایع در کودکان زیر ۱۰ سال با حداکثر بروز در ۲ الی ۵ سالگی دیده میشود. در ۵۰ تا ۶۵٪ موارد این بیماران سابقه یک عفونت ویرال یا واکنش های واکنشی را ۴-۱ هفته قبل ذکر مینمایند. در صورتیکه بیماری بیش از ۶ ماه طول بکشد ITP مزمن اطلاق میگردد (۳-۱). شدت ترومبوسیتوپنی در این بیماران انعکاسی از تعادل بین تولید پلاکت

قرار گرفت. بیماران با توجه به حجم پلاکتی اولیه به سه گروه MPV طبیعی (۱۱-۷ fl) و پائین (<۷ fl) و بالا (>۱۱ fl) طبقه بندی شدند. همه بیماران تحت درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) قرار گرفته و یک، دو هفته و یک ماه بعد از درمان از نظر بهبودی با شمارش پلاکتی ارزیابی و با MPV قبل از درمان مقایسه گردیدند. اطلاعات حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS و با آزمون مجذورکای بررسی شدند.

یافته ها

محدوده سنی بیماران ۲ ماه الی ۱۲ سال با میانگین سنی ۴/۱۸ سال بوده که ۴۴ مورد (۸۸٪) زیر ۱۰ ماه و ۶ (۱۲٪) بیمار بالای ۱۰ سال سن داشتند. ۳۳ بیمار (۶۶٪) مذکر و ۱۷ بیمار (۳۴٪) مؤنث بود. بررسی MPV قبل از درمان نشان داد که در ۲۰ بیمار (۴۰٪) حجم پلاکتی نرمال (۱۱-۷ fl) در ۲۱ بیمار (۴۲٪) پائین (<۷ fl) و در ۹ بیمار (۱۸٪) بالا (>۱۱ fl) بود. مقایسه MPV اولیه با نتایج درمان در جدول ۱ ذکر شده است.

همچنانکه در جدول ۱. نشان داده شده بیمارانی که دارای MPV نرمال یا پائین بودند دارای پیش آگهی خوبی بودند و این پیش آگهی از نظر آماری در هفته اول، دوم و یک ماه بعد هم معنی دار بود بطور کلی همه این بیماران از هفته اول جواب مناسب به درمان داده بودند. در ۹ بیمار با MPV بالا در پی گیری هفته اول بعد از درمان ۳ بیمار جواب به درمان نسبی داشتند ولی ۶ بیمار جواب به درمان مناسب نداشتند که در پی گیری هفته دوم در ۳ بیمار هم جواب به درمان نسبی حاصل گردید. سه بیمار باقی مانده هم در پایان ماه اول جواب به درمان دادند که با توجه به نتایج آماری ($P=0/161$) در چنین بیمارانی نمیتوان بر مبنی MPV پیش آگهی را تعیین کرد

۳۷ بیمار (۷۴٪) سابقه عفونت فوقانی تنفسی یا واکنش‌های عفونی در یک ماه گذشته داشته ولی در ۱۳ بیمار (۲۶٪) چنین سابقه ای وجود نداشت. جدول ۲. ارتباط بین سابقه عفونت یا واکنش‌های عفونی در یک ماه اخیر را با MPV بیماران نشان میدهد

وسيله فاکوسیتوز و یا در اثر تخریب ناشی از کمپلمان از جریان خون خارج میگردند(۴،۵).

حجم متوسط پلاکتی یک ارتباط غیر خطی با تعداد پلاکت ها داشته و نشانگر بازچرخش پلاکت ها میباشد(۶). با افزایش تخریب پلاکت ها در خون محیطی این حجم افزایش و با نارسائی در تولید پلاکت ها از مغز استخوان کاهش میباشد(۶ و ۷) در واقع MPV بالا نشانگر افزایش رشد مگاکاریوسیت ها در مغز استخوان و پاسخ به استرس ترومبوسیتوپنی میباشد(۶) که منجر به تولید پلاکت های بزرگ و جوان میگردد. در واقع MPV به طریق مشابهی مانند رتیکولوسیت عمل می نماید. تغییرات حجم متوسط پلاکتی در بیماران ترومبوسیتوپنیک مهم بوده و وجود تغییرات به اندازه ۱۵٪ یا بیشتر در آن نیازمند ارزیابی بیشتر می باشد، زیرا تولید نامناسب پلاکتی را حتی در زمانی که شمارش پلاکتی نرمال میباشد نشان میدهد(۶). با توجه به ویژگی این اندکس پلاکتی بر آن شدیم که نقش آنرا در پیش گوئی پیش آگهی ترومبوسیتوپنی ایمیون حاد بررسی نماییم.

مواد و روش ها

یک مطالعه توصیفی، تحلیلی است که از اول مهر ۱۳۸۲ لغایت مهر ۱۳۸۴ بر روی کودکانیکه با علائم پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک حاد به بخش هماتولوژی مرکز پزشکی کودکان تبریز مراجعه کرده بودند انجام گردید. تشخیص ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک با توجه به اینکه امکان بررسی آنتی بادی ضد پلاکتی وجود نداشت بر مبنای علائم کلینیکی و پاراکلینیکی و انجام آسپیراسیون مغز استخوان انجام گرفت. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، سابقه عفونت و یا واکنش‌های عفونی در یک ماه گذشته و بررسی شمارش گلبولی، هموگلوبین، هماتوکریت و حجم متوسط پلاکتی تهیه شده با ماده ضدانعقادی EDTA در شرایط لازم با دستگاه CBC HI بود. در این مطالعه ۵۹ بیمار شناسائی شده ولی ۹ بیمار که دچار پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک مزمن بوده و یا ترومبوسیتوپنی ناشی از سایر علل را داشتند از مطالعه کنار گذاشته شده و در کل ۵۰ بیمار تحت بررسی

جدول ۱: مقایسه حجم متوسط پلاکتی قبل و بعد از درمان با میانگین پلاکت و پیش آگهی بیماران

میانگین پلاکت بیماران و P-value					
MPV (fl)	تعداد بیماران	قبل از در مان	بعد از درمان		
		هفته اول	هفته دوم	یک ماه	
کمتر از ۷	۲۱ (۴۲٪)	۱۸۱۴۲۸ (۰/۰۰۴)	۳۲۹۰۹۵ (۰/۰۰۱)	۳۰۲۴۷۶ (۰/۰۰۱)	۱۴۰۴۷
۷-۱۱	۲۰ (۴۰٪)	۱۱۳۰۰۰ (۰/۰۰۴)	۲۴۱۳۰۰ (۰/۰۰۱)	۲۶۹۶۰۰ (۰/۰۰۱)	۲۱۰۵۰
بیش از ۱۱	۹ (۱۸٪)	۸۱۸۵۴ (۰/۰۰۴)	۸۹۲۴۱ (۰/۰۰۲)	۱۳۳۰۵۴ (۰/۱۶۱)	۲۶۲۵۰

جدول ۲. رابطه حجم متوسط پلاکتی با سابقه عفونت یا واکسیناسیون ماه اخیر و پیش آگهی بهبود بیماران

MPV (fl)	تعداد بیماران	سابقه	بدون سابقه	P-value
مساوی یا کمتر از ۱۱	۴۱	۳۶	۵	۰/۰۰۱
پیش از ۱۱	۹	۱	۸	

مطالعه ما نشان داد که ۴۱ بیمار مبتلا به ITP حاد دارای MPV پائین یا نرمال بوده و پیش آگهی بهبود سریع و بالائی داشتند که این مطالعه با مطالعه شهید احمد همخوانی داشت (۱۶ و ۹). در حالیکه در کودکانی که MPV بالائی داشتند این پیش آگهی قابل اعتماد نبود. بررسی های سرولوژیک نشان داده که اغلب کودکان مبتلا به ITP سابقه عفونت ویرال یا واکسیناسیون در چهار هفته قبل داشته اند. عفونت ها ویرال مانند HIV، سرخچه، سرخک، اریون، ایشتاین بار و ویروس و سیتومگالو ویروس از عوامل شناخته شده میباشند (۳-۱). مطالعه ما نشان داد کودکانی که دارای فاکتور مساعد کننده عفونی یا واکسیناسیون در طول یک ماه گذشته بودند غالباً دارای MPV پائین یا نرمال بوده و پیش آگهی مساعدی داشتند که همسو با مطالعه شهید احمد بود (۱۴، ۹).

نتیجه گیری

بطور کلی میتوان نتیجه گرفت کودکانی که دچار ITP حاد شده و حجم پلاکتی پائین یا نرمال داشته و سابقه ای از فاکتور مساعد کننده عفونی در قبل داشته باشند پیش آگهی مناسبی خواهند داشت در حالیکه در افرادی که MPV بالائی دارند این پیش آگهی قابل اعتماد نمیباشد.

همچنانکه در جدول ۲ دیده میشود ۸۷٪ بیماران که دارای سابقه عفونت یا واکسیناسیون در یک ماه اخیر بودند MPV پائین یا نرمال داشتند که در مقایسه با گروه MPV بالا که فقط ۱۱٪ این سابقه را میدادند دارای پیش آگهی مناسبی بوده و این تفاوت با توجه به رابطه آماری معنی دار بود ($P=0/001$).

بحث

ترومبوسیتوپنی ایمیون در کودکان پیش آگهی خوبی داشته و فقط در تعداد محدودی از این بیماران ITP مزمن رخ میدهد (۸) و با تشخیص اولیه این بیماران نمیتوان پیش آگهی را تعیین نمود (۹).

MPV در اختلالاتی که چرخه تولید یا مصرف پلاکت تسریع شده باشد بالا بوده در حالیکه در کاهش تولید پلاکت این اندکس پائین یا نرمال خواهد بود (۱۰). در حقیقت چنین استنباط میشود که در ترمبو سیتوپنی ایمیون حجم پلاکتی بالا نشان دهنده شدت تخریب پلاکتی در خون محیطی بوده در حالیکه در موارد خفیف MPV پائین یا نرمال خواهد بود (۱۱).

در ITP حجم متوسط پلاکتی متغیر و ارتباط با نوع حاد، مزمن و عود کننده آن دارد. بیماران مبتلا به ITP مزمن MPV بالائی داشته و حجم پلاکتی پائین در ITP حاد دیده میشود (۱۲ و ۱۳).

References

1. Imbach P. *Immune thrombocytopenic purpura*. In: Lillman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*, 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 437-47.
2. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 3rd ed. New York: Academic Press, 2000: 233-8.
3. Nathan and Oski's. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders 2000: 1601-1605.
4. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semi Hematol* 2000; **37**(3): 239-48.
5. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Semi Hematol* 2000; **37**(1):5-9.
6. Roberg B. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Australian Medical Sciences* 1994; **15**, 8-16.
7. Lozano M, Narraez J, Faundez A, Mazzara R, Cid J, Jou JM, Marin JL. Platelet count and mean platelet volume in Spanish population. *Med Clin (Barc)* 1998; **110**(20):774-7.
8. Geoge JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; **88**: 3-40.
9. Shahid A, Anita K. The prognostic value of mean platelet volume in newly diagnosis ITP. *American Journal of Medicine* 2001; **5**(110): 125-7.
10. Tomito E, Akatsuka JI, Kokobun Y. Differential diagnosis of various thrombocytopenias in childhood by analysis of platelete volume. [Http://www.pedresearch.org/cgi/content/abstract/14/2/133](http://www.pedresearch.org/cgi/content/abstract/14/2/133)

11. Bancroft AJ, Abel EV, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter. *Platelet* 2000; **11**(7): 379-87
12. Levin J, Bessman JD. The inverse relation between platelet-volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *J Lab Clin Med* 1983; **101**: 295-307
13. Baynes RD, Lamparelli RD, Bezwoda WR, Gear AJ, Chetty N, Atkinson P. Platelet parameter. Part II. Platelet volume-number relationships in various normal and disease states. *S Afr Med J* 1988; **73**: 39-43
14. Shahid A, Anita K.Siddiqui, Rabia k.Shahid, Miriam Kimpo, et al. Prognostic variable in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology* 2004; **77**: 358-362