

Study of therapeutic response to vincristine in patients with refractory primary immune thrombocytopenia (ITP)

Dr. Firas Hussein*

(Received 5 / 9 / 2023. Accepted 13 / 11 / 2023)

□ ABSTRACT □

Introduction: Immune thrombocytopenic purpura (ITP), also known as idiopathic thrombocytopenic purpura, is an autoimmune disorder in which platelets are destroyed by the immune system as a result of unknown immune triggers. Treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) is often chronic and difficult. The use of corticoids and/or splenectomy is associated with a cure in 70-90% of cases. Vincristine is often effective in treating refractory primary immune thrombocytopenia (ITP). It is characterized by its rapid action and its mechanism of action linked to immunosuppression of macrophages, inhibiting the production of antiplatelet antibodies, and stimulating the production of platelets from the bone marrow.

Aim of study : Determine the therapeutic response to vincristine treatment in the fourth week of treatment in patients with essential immune thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids in splenectomised and non-splenectomised patients and studying the continuation of the response for one year after the end of vincristine infusion and thus determine the effect of splenectomy before vincristine treatment on the therapeutic response.

Sample and research methods: The study sample included 30 patients with primary immune thrombocytopenic purpura (ITP) refractory to corticoids, 12 patients who had a splenectomy, and 18 patients without a splenectomy. The study was conducted in the Hematology Department at Tishreen University Hospital in Lattakia during the time period 2017-2020. The study criteria included adult patients greater than or equal to 18 years of age with previously diagnosed ITP after ruling out secondary causes, isolated thrombocytopenia less than 20,000/ml with or without bleeding symptoms at the start of the study, normal liver function, without previously known immune disease, without contraindication to the use of treatment with vincristine or its contraindications, negative serology for viral hepatitis, refractory to corticosteroid treatment with prednisolone, solimedrol, or high doses of dexamethasone, with or without splenectomy. Patients' consent was obtained for admission. A form was prepared for each patient, and all patients were given a complete blood count (CBC), liver and kidney functions, serum CRP to rule out infections, and screening for viral liver markers. Vincristine was given at a dose of 2 mg as an intravenous infusion over two hours, weekly for four weeks, then vincristine treatment was stopped. Platelet numbers were assessed before the infusion began in the first week, then weekly for four weeks, then every 3 months for a year, and the results of platelet numbers were recorded in the patients' forms.

Keywords: refractory immune thrombocytopenic purpura, glucocorticoids, splenectomy, vincristine.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Associate Professor, Department of Internal Medicine - Clinical Haematology - Tishreen University Hospital in Latakia, Syria

دراسة الاستجابة العلاجية بالفينكريستين عند مرضى نقص الصفيحات المناعية الأساسية المعندة (Refractory ITP).

د. فراس حسين*

(تاريخ الإيداع 5 / 9 / 2023. قبل للنشر في 13 / 11 / 2023)

□ ملخص □

مقدمة البحث : تعرف فرقرية نقص الصفيحات المناعية (ITP) أيضا بفرقرية نقص الصفيحات المجهولة وهي اضطراب مناعي ذاتي يحدث فيه تخرب مناعي للصفائح نتيجة لمحفزات مناعية مجهولة. ان علاج نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) هو غالبا مزمن وصعب، ان استخدام الكورتيكويدات و /او استئصال الطحال ترافق بشفاء 70-90 % من الحالات. الفينكريستين (Vincristine) هو غالبا فعال في علاج نقص الصفيحات المناعي الأساسي المعند (ITP) ،يتميز بفعله السريع و اليه عمله مرتبطة بالكبت المناعي للبالعات و تثبط انتاج اضرار الصفيحات و تحفيز انتاج الصفيحات من نقي العظم .

هدف البحث:تحديد الاستجابة العلاجية على العلاج الفينكريستين بالأسبوع الرابع من العلاج عند مرضى فرقرية نقص الصفيحات المناعية الأساسية المعندة على الكورتيكويدات عند المرضى مستأصلي وغير مستأصلي الطحال ودراسة استمرار الاستجابة لمدة عام بعد انتهاء تسريب الفينكريستين وبالتالي تحديد تأثير استئصال الطحال قبل العلاج بالفينكريستين على الاستجابة العلاجية.

عينة وطرائق البحث:شملت عينة الدراسة 30 مريض لديه فرقرية نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) معند على الكورتيكويدات 12 مريض اجري لهم استئصال طحال و 18 مريض بدون استئصال طحال. أجريت الدراسة في شعبة امراض الدم في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال المدة الزمنية 2017 - 2020 . شملت معايير الاشتمال المرضى البالغين أكبر او يساوي 18عام لديهم ITP مشخصه سابقا بعد نفي الأسباب الثانوية، نقص صفيحات معزول اقل من 20000 / ملم مع او بدون اعراض نزفية عند بدء الدراسة، وظائف كبدية طبيعية، دون مرض مناعي معروف سابقا، دون مانع من استعمال العلاج بالفينكريستين او مضاد استطباب له، سلبية التهابات الكبد الفيروسية، معدنين على العلاج الكورتيكويدات بالبريدنيزيلون او السولميديرول او جرعات عالية من الكسايمايزون، مع او بدون استئصال الطحال. تم الحصول على موافقة المرضى للدخول بالدراسة . تم تنظيم استمارة لكل مريض، اجري لكل المرضى تعداد دم كامل (CBC)، وظائف الكبد والكلية، CRP المصل لنفي الانتانات، التحري عن واسمات الكبد الفيروسية. تم إعطاء الفينكريستين بجرعة 2 ملغ تسريب وريدي / خلال ساعتين أسبوعيا لمدة اربعة أسابيع ثم أوقف العلاج الفينكريستين، تم تقييم ارقام الصفيحات قبل بدء التسريب بالأسبوع الأول ثم أسبوعيا لمدة اربعة أسابيع ثم كل 3 أشهر لمدة عام، وتم تسجيل نتائج ارقام الصفيحات في استمارات المرضى.

الكلمات المفتاحية : فرقرية نقص الصفيحات المناعية المعندة، الكورتيكويدات، استئصال الطحال، الفينكريستين

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

* أستاذ مساعد- قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري-جامعة تشرين - اللاذقية- سورية

مقدمة:

تعرف فرقرية نقص الصفيحات المناعية (ITP) أيضا بفرقرية نقص الصفيحات المجهولة وهي اضطراب مناعي ذاتي يحدث فيه تخرب مناعي للصفائح نتيجة لمخرضات مناعية مجهولة ، قد تحدث بشكل بدئي او مرافقة بشكل ثانوي لبعض الاضطرابات المناعية (1 - 2) . ان السلوك والسير السريري لنقص الصفيحات المناعي هو مزمن عند البالغين، ان النزف الخطير غير متوقع حتى مع نقص تعداد الصفيحات الشديد، ان الوفيات المرتبطة بالنزوف هي اقل من 1% (3). تم توضيح تعريف فرقرية نقص الصفيحات المناعية الأساسية (ITP) خلال السنوات الماضية حيث اطلق مفهوم فرقرية نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) المشخصة حديثا (Newly diagnosed ITP) خلال الثلاثة اشهر التي تتلو التشخيص ، في حين ان مصطلح فرقرية نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) المستمرة (persistent ITP) يشمل الفرقرية التي تستمر من 3-12 شهر من تاريخ التشخيص ، اما فرقرية نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) المزمنة (chronic ITP) يشمل فرقرية نقص الصفيحات المناعية الأساسية المستمرة لمدة اكثر من عام من تاريخ التشخيص ، اما فرقرية نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) المعقدة (Refractory ITP) تعرف بانخفاض ارقام الصفيحات عن 20000 /ملم و /او وجود تظاهرات نزفية غير المستجيبة على استئصال الطحال و الريتوكسيماب (الاضداد الوحيدة النسيلة اعداد CD20) و شادات مستقبل الترومبوبويتين (TPO-RA) (4-5) . ان علاج نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) هو غالبا مزمن وصعب، ان استخدام الكورتيكوستيرويدات و /او استئصال الطحال ترافق بشفاء 70-90% من الحالات. تعتبر (ITP) معقدة عندما يتعذر تحقيق الاستجابة التامة او الجزئية، و باعتبار ان اغلب الحالات هي مناعية ذاتية المنشأ فان مثبطات المناعة استخدمت بشكل واسع، بالمقابل ان المعالجة بمثبطات المناعة غير الكورتيكوستيرونية (nonsteroidal immunosuppressive therapy) هي مفضلة في حال وجود مضاد استنطاب للعلاج الكورتيكوستيرويدات او استئصال الطحال. الدانازول (danazol) ، الجرعات العالية من الديكساميثازون ، الريتوكسيماب (الاضداد وحيدة النسيلة اعداد CD20) ، السيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide) و الازاثيوبرين (azathioprine) استخدمت بشكل واسع لعلاج نقص الصفيحات المناعي الأساسي المعقد (ITP) ، كما أنجزت دراسات كثيرة على مثبطات مناعية أخرى مثل :الميتوتريكسات (methotrexate) ، الكلورامبوسيل (chlorambucil) ، 6- ميركابنتوبورين (6-mercaptopurine) ، التيغوانين (thioguanine) و القلويدات النباتية (Vincaloids) . الفينكريستين (Vincristine) هو غالبا فعال في علاج نقص الصفيحات المناعي الأساسي المعقد (ITP) ، يتميز بفعله السريع لذلك نصح باستخدامه لرفع الصفيحات بسرعة قبل استئصال الطحال و لضبط حالات النزف المهددة للحياة ، اليه عمله مرتبطة بالكبت المناعي للبالعات و تثبط انتاج اعداد الصفيحات و تحفيز انتاج الصفيحات من نقي العظم ، لكن استعماله مترافق بأثار جانبية أهمها التهاب الاعصاب المحيطية (6-7). استعمل الفينكريستين لأول مرة في علاج نقص الصفيحات المناعي الأساسي (ITP) عام 1970، كما يمكن إعطائه حقنا وريديا بشكل فعال، تكون الاستجابة العلاجية للفينكريستين اعلى عند مرضى ITP المشخصة حديثا مقارنة مع ITP المستمرة او المزمنة، كما أظهرت دراسات عديدة ان الاستجابة العلاجية على الفينكريستين اخفض عند مرضى ITP المعقدن على استئصال الطحال لكن مرضى ITP المعقدة يمكن ان يستفيدوا من استخدام الفينكريستين. (8-17).

لذلك لا يوجد علاج مثالي للمرضى المعنفين على استئصال الطحال، بالمقابل دراسات عديدة أخرى أظهرت فعالية الفنكريستين عند مرضى ITP المعنفين على استئصال الطحال . (18- 19). بالمقابل أظهرت دراسات عديدة ان العلاج بالفينكريستين يقدم نتائج علاجية جيدة مع ضبط جيد للنزف في حالات نقص الصفيحات الأساسية المعنفة (ITP) على الكورتيكوئيدات و استئصال الطحال او في الحالات التي يعتبر فيها عذا العلاج التقليدي مضادا للاستطباب (20) . نحاول من خلال هذه الدراسة تقييم الاستجابة العلاجية على الفنكريستين عند مرضى فرقرية نقص الصفيحات الأساسية المعنفة على العلاج الكورتيكوئيدات (refractory ITP) مستأصلي او غير مستأصلي الطحال مع تحديد استمرار هذه الاستجابة بعد سنة من إيقاف العلاج الفنكريستين.

أهمية البحث وأهدافه

تحديد الاستجابة العلاجية على العلاج الفينكريستين بالأسبوع الرابع من العلاج عند مرضى فرقرية نقص الصفيحات المناعية الأساسية المعنفة على الكورتيكوئيدات عند المرضى مستأصلي وغير مستأصلي الطحال ودراسة استمرار الاستجابة لمدة عام بعد انتهاء تسريب الفنكريستين وبالتالي تحديد تأثير استئصال الطحال قبل العلاج بالفنكريستين على الاستجابة العلاجية.

طرائق البحث ومواده

شملت عينة الدراسة 30 مريض لديه فرقرية نقص الصفيحات المناعي الاساسي (ITP) معنف على الكورتيكوئيدات 12 مريض اجري لهم استئصال طحال 18 مريض بدون استئصال طحال أجريت الدراسة في شعبة امراض الدم في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال المدة الزمنية 2017 – 2020 .

معايير الإشمال:

المرضى البالغين أكبر او يساوي 18 عام لديهم ITP مشخصه سابقا بعد نفي الأسباب الثانوية، نقص صفيحات معزول اقل من 20000 / ملم مع او بدون اعراض نزفية عند بدء الدراسة، وظائف كبدية طبيعية، دون مرض مناعي معروف سابقا، دون مانع من استعمال العلاج بالفينكريستين او مضاد استطباب له، سلبية التهابات الكبد الفيروسيه، معنفين على العلاج الكورتيكوئيدات بالبريدنيزيلون او السوليميدول او جرعات عالية من الكسايमितازون، مع او بدون استئصال الطحال.

متابعة المرضى:

تم الحصول على موافقة المرضى للدخول بالدراسة، تم تنظيم استمارة لكل مريض، اجري لكل المرضى تعداد دم كامل (CBC)، وظائف الكبد والكلية، CRP المصل لنفي الانتانات، التحري عن واسمات الكبد الفيروسيه. تم إعطاء الفنكريستين بجرعة 2 ملغ تسريب وريدي / خلال ساعتين أسبوعيا لمدة اربعة أسابيع ثم أوقف العلاج الفينكريستين، تم تقييم ارقام الصفيحات قبل بدء التسريب بالأسبوع الأول ثم أسبوعيا لمدة اربعة أسابيع ثم كل 3 أشهر لمدة عام، وتم تسجيل نتائج ارقام الصفيحات في استمارات المرضى.

معايير الاستجابة وتقييم الاستجابة:

عرفت الاستجابة العلاجية كمايلي:

-استجابة تامة: ارتفاع الصفيحات أكثر من 150000 / مكرولترا

-استجابة جزئية: الصفيحات بين 50 - 150000 / مكرولترا

-لا توجد استجابة: ارقام الصفيحات اقل من 50000 / مكرولترا

وعرف استمرار الاستجابة:

ببقاء ارقام الصفيحات أكثر من 50000 /مكرولترا بعد إيقاف العلاج وذلك خلال عام من انتهاء تسريب الفينكريستين.

تم تقسم العينة الى مجموعتين: المجموعة الأولى (group 1) غير مستأصلي الطحال و شملت 18 مريض و المجموعة الثانية (group 2) مستأصلي الطحال وشملت 12 مريض ، و تم متابعة الاستجابة لمدة عام حيث تم تقييم الاستجابة خلال تسريب العلاج أسبوعيا لمدة أربعة أسابيع مع تقييم الاستجابة على الأسبوع الرابع و متابعة كل 3 اشهر لمدة عام لتحديد استمرار الاستجابة لدى مجموعتي الدراسة .

محاور العمل الإحصائي والبرامج الإحصائية المستخدمة:

- 1-دراسة توزع وخصائص عينة الدراسة حسب العمر والجنس ومتوسط العمر في كلتا المجموعتين.
- 2-دراسة متوسط ارقام الصفيحات في المجموعة الأولى في الأسابيع الاربعة المتتالية ومقارنتها مع القيمة قبل العلاج ومحاولة إيجاد علاقة إحصائية P-VALUE مع المخطط البياني لارتفاع ارقام الصفيحات خلال الأسابيع الأربعة المتتالية.
- 3-دراسة متوسط ارقام الصفيحات في المجموعة الثانية في الأسابيع الأربعة المتتالية ومقارنتها مع القيمة قبل العلاج ومحاولة إيجاد علاقة إحصائية P-VALUE مع المخطط البياني لارتفاع ارقام الصفيحات خلال الأسابيع الاربعة.
- 4-مقارنة متوسط ارقام الصفيحات كل أسبوع مع القيمة قبل العلاج لدى المجموعتين ومحاولة إيجاد علاقة إحصائية لمعرفة دور استئصال الطحال على النتائج.
- 5-دراسة متوسط ارقام الصفيحات في المجموعة الأولى (بدون استئصال الطحال) في الأشهر 3 و6 و9 و12 المتتالية ومقارنتها مع القيمة قبل العلاج ومحاولة إيجاد علاقة إحصائية P-VALUE مع المخطط البياني لارتفاع ارقام الصفيحات خلال الأشهر 3 و6 و9 و12.
- 6-دراسة متوسط ارقام الصفيحات في المجموعة الثانية (مستأصلي الطحال) في الأشهر 3 و6 و9 و12 المتتالية ومقارنتها مع القيمة قبل العلاج ومحاولة إيجاد علاقة إحصائية P-VALUE مع المخطط البياني لارتفاع ارقام الصفيحات خلال الأشهر 3 و6 و9 و12.
- 7-مقارنة متوسط ارقام الصفيحات في الأشهر 3 و6 و9 و12 مع القيمة قبل العلاج لدى المجموعتين (1 و2) ومحاولة إيجاد علاقة إحصائية لمعرفة دور استئصال الطحال على النتائج
- 8-دراسة نسبة الاستجابة (الكلية والجزئية وعدم الاستجابة حسب المعايير المحددة في الدراسة) للفينكريستين في عينة الدراسة الكلية.

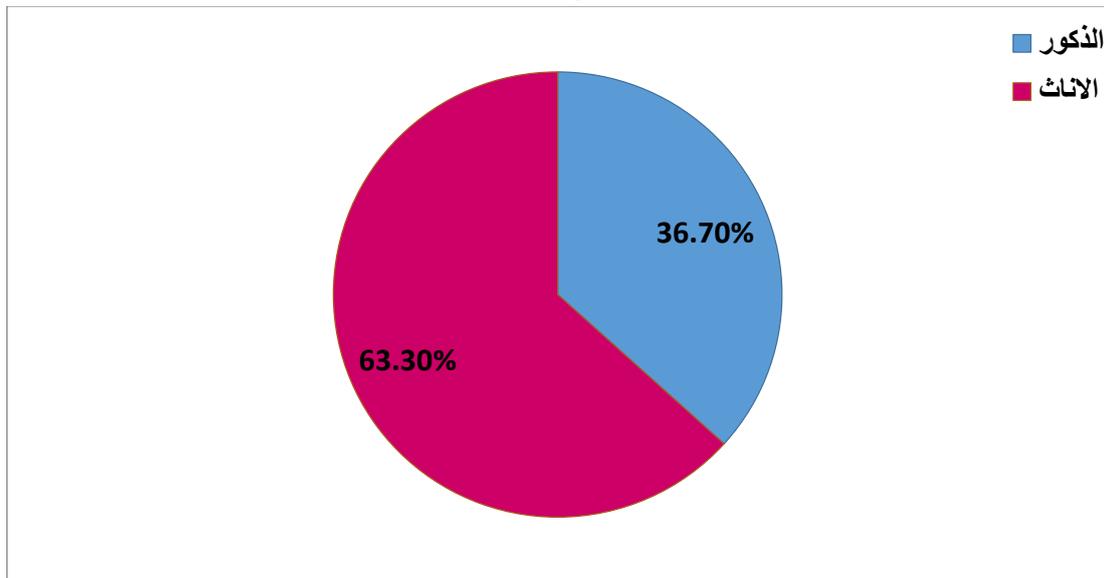
9-دراسة الاستجابة في العينة الكلية أسبوعيا لمدة أربع اسابيع حسب معايير الاستجابة (تامة - جزئية - بدون استجابة) في كل مجموعة على حدة ومن ثم دراسة الاستجابة في الأسبوع الرابع لدى المجموعتين لتحديد فروق إحصائية هامة.

10- دراسة استمرار الاستجابة في العينة الكلية في الشهر 3 و6 و9 و12 حسب معايير استمرار الاستجابة (اقل أو أكبر من 50000) في كل مجموعة على حدة ومن ثم دراسة الاستجابة في الأشهر 3 و6 و9 و12 لدى المجموعتين لتحديد فروق إحصائية هامة.

النتائج والمناقشة

النتائج Results:

شملت عينة البحث 30 مريضاً (11 ذكر، 19 أنثى) من مرضى نقص الصفيحات المناعية الأساسية المعقدة refractory ITP مع ارقام صفيحات معزولة اقل من 20000 / ملم ووظائف كبدية طبيعية و دون مرض مناعي او مانع من استعمال العلاج بالفنكريستين مع سلبية التهابات الكبد الفيروسيّة و معندين على العلاج الكورتيكوئيدات (البريدنيزيلون أو السوليميدول أو الجرعات العالية من الدكسايميتازون) مع او بدون استئصال الطحال، حيث تم إعطاء الفنكريستين بجرعة 2 ملغ تسريب وريدي خلال ساعتين أسبوعيا لمدة اربعة أسابيع مع تقييم ارقام الصفيحات قبل التسريب ثم أسبوعيا لمدة اربعة أسابيع ثم كل 3 اشهر لمدة عام .



الشكل (1) توزيع عينة 30 مريض ITP من المرضى المراجعين لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2017-2019.

تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 18 إلى 45 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 34.25 سنة. توزعت عينة البحث إلى 18 مريض غير مستأصلي الطحال بنسبة 60% وبمتوسط عمر 35.1 ± 12.03 سنة و12 مريض مستأصل الطحال بنسبة 40% وبمتوسط عمر 32.6 ± 10.6 سنة مع عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية

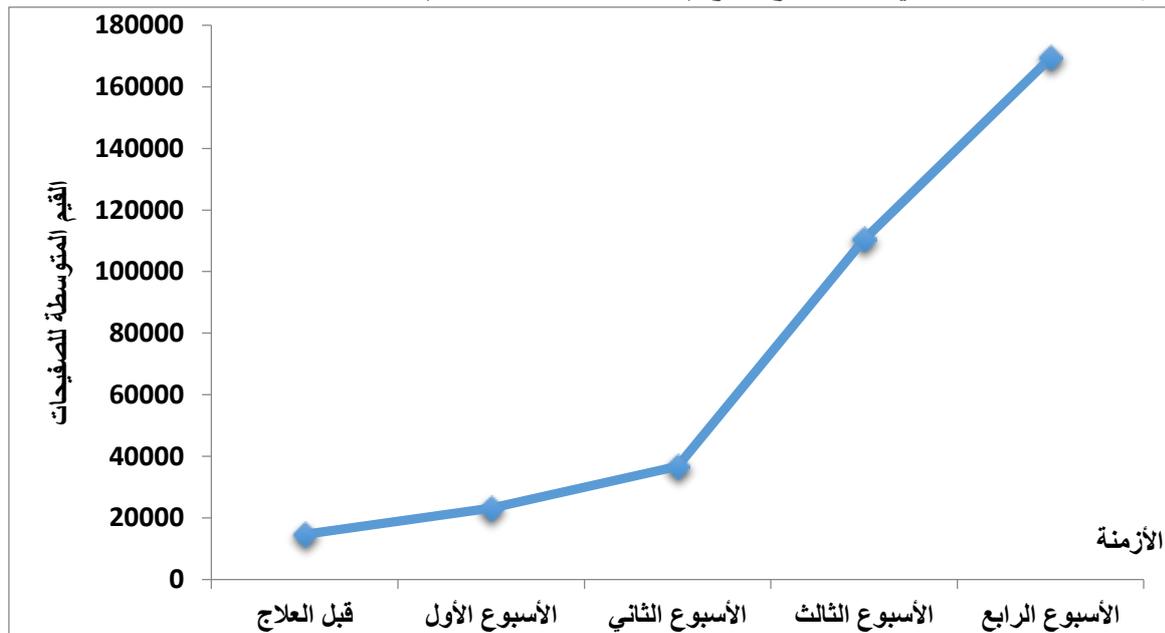
فيما يخص العمر بين مجموعتي المرضى مستأصلي الطحال (splenectomized) او غير مستأصلي الطحال (non-splenectomized)، (p-value=0.5).

جدول (1) نتائج اختبار Friedman للدراسة فروقات متوسطات الصفيحات

في مجموعة مرضى مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأسابيع الأربعة التالية للعلاج.

الأزمة	Mean ± SD	Range	P-value
قبل العلاج	14666.7±5033.2	5000-19000	0.0001
بعد 1 أسبوع	23166.7±10953.1	9000-54000	
بعد 2 أسبوع	36750.1±17602.3	16000-87000	
بعد 3 أسبوع	110333.3±52907.1	23000-230000	
بعد 4 أسبوع	169416.7±63638.8	59000-278000	

نلاحظ من الجدول السابق ارتفاع أرقام الصفيحات بدءاً من الأسبوع الأول من العلاج مقارنة مع القيمة قبل العلاج وتتبع الزيادة بشكل واضح وكبير حتى الأسبوع الرابع للعلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية. حيث يظهر المخطط البياني في الشكل (2) ارتفاع ارقام الصفيحات بشكل هام اعتباراً من الأسبوع الثالث للعلاج مع عودة متوسط ارقام الصفيحات الى الطبيعي بعد الأسبوع الرابع (169416.7±63638.8).

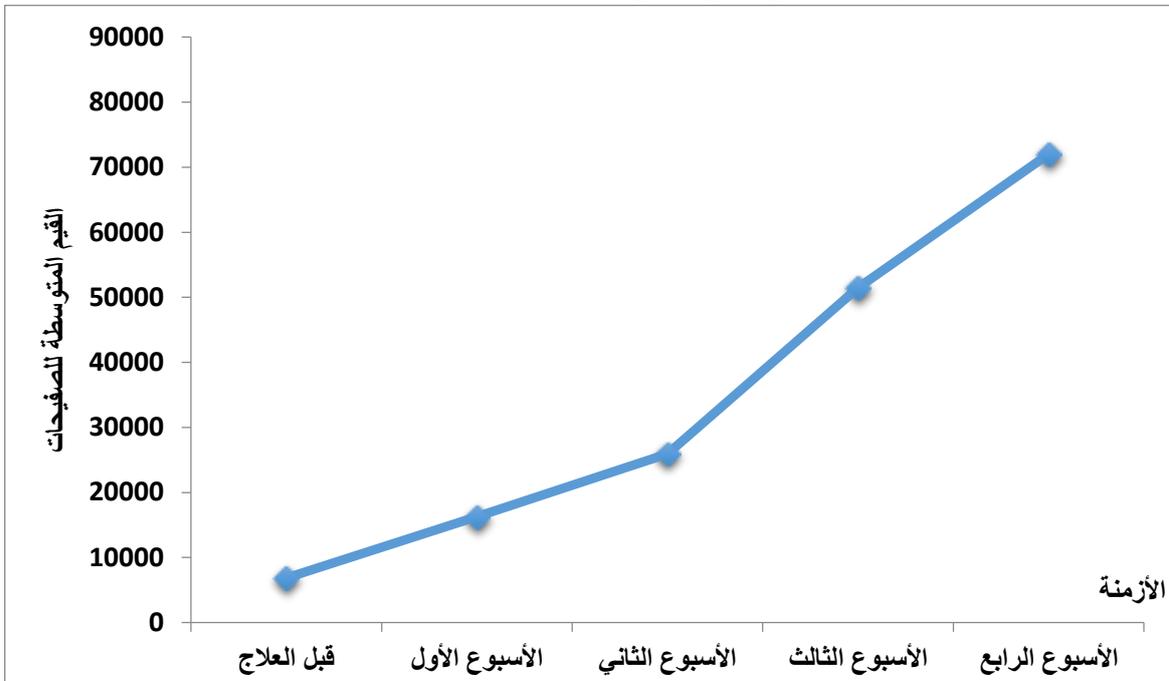


الشكل (2) القيم المتوسطة لأرقام الصفيحات في مجموعة مرضى مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأسابيع الأربعة التالية له.

جدول (2) نتائج اختبار Friedman لدراسة فروقات متوسطات الصفائح في مجموعة مرضى غير مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأسابيع الأربعة التالية للعلاج .

الأزمنة	Mean ± SD	Range	P-value
قبل العلاج	6833.3±4409.2	1000-17000	0.0001
بعد 1 أسبوع	16277.7±5442.8	3000-26000	
بعد 2 أسبوع	25944.4±8940.8	11000-43000	
بعد 3 أسبوع	51444.4±30310.5	18000-120000	
بعد 4 أسبوع	72055.5±56277.1	21000-220000	

نلاحظ من الجدول السابق ارتفاع أرقام الصفائح بدءاً من الأسبوع الأول من العلاج مقارنة مع القيمة قبل العلاج وتتابعت الزيادة بشكل واضح وكبير حتى الأسبوع الرابع للعلاج ويوجد فروقات ذات دلالة إحصائية. كما يظهر المخطط البياني في الشكل (3) تحسن أرقام الصفائح بشكل هام بعد الأسبوع الثالث دون عودة متوسط أرقام الصفائح الى الطبيعي بعد الأسبوع الرابع للعلاج (72055.5±56277.1).



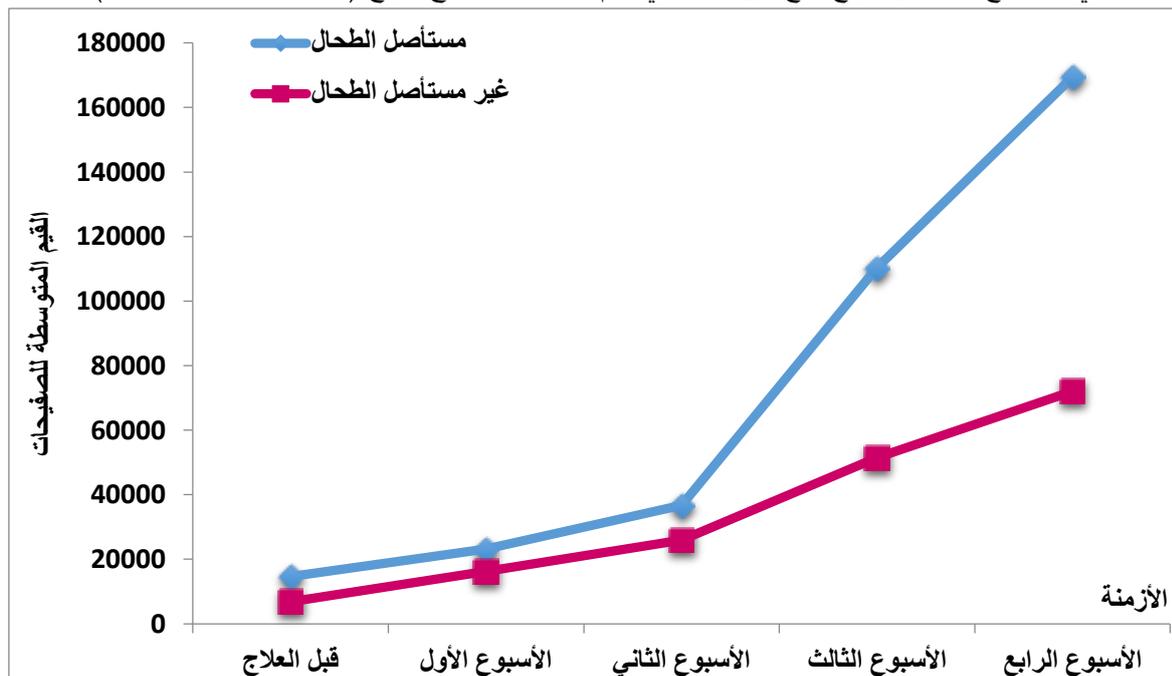
الشكل (3) القيم المتوسطة لأرقام الصفائح في مجموعة مرضى الغير مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأسابيع الأربعة التالية للعلاج.

جدول (3) فروقات متوسطات الصفائح بين مجموعتي مرضى نقص الصفائح المناعية الأساسية المعندة قبل البدء بالعلاج والأسابيع الأربعة التالية للعلاج .

الأزمة	مجموعة البحث		p-value
	مستأصل الطحال	غير مستأصل الطحال	
قبل العلاج	14666.7±5033.2	6833.3±4409.2	0.0001
بعد 1 أسبوع	23166.7±10953.1	16277.7±5442.8	0.03
بعد 2 أسبوع	36750.1±17602.3	25944.4±8940.8	0.03
بعد 3 أسبوع	110333.3±52907.1	51444.4±30310.5	0.001
بعد 4 أسبوع	169416.7±63638.8	72055.5±56277.1	0.0001

نلاحظ من الجدول السابق وباستخدام اختبار Independent T Student وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لقيم الصفائح بين مجموعتي المرضى وفي مختلف النقاط الزمنية للمتابعة إلا أن الارتفاع كان أعلى ضمن مجموعة المرضى مستأصلي الطحال بعد الأسبوعين الثالث والرابع.

حيث يظهر المخطط البياني في الشكل (4) ان الاستجابة على الفينكريستين اعلى عند مجموعة المرضى مستأصلي الطحال في الأسابيع الثالث و الرابع مع فرق احصائي هام جدا بعد الأسبوع الرابع (p-value, 0.0001).

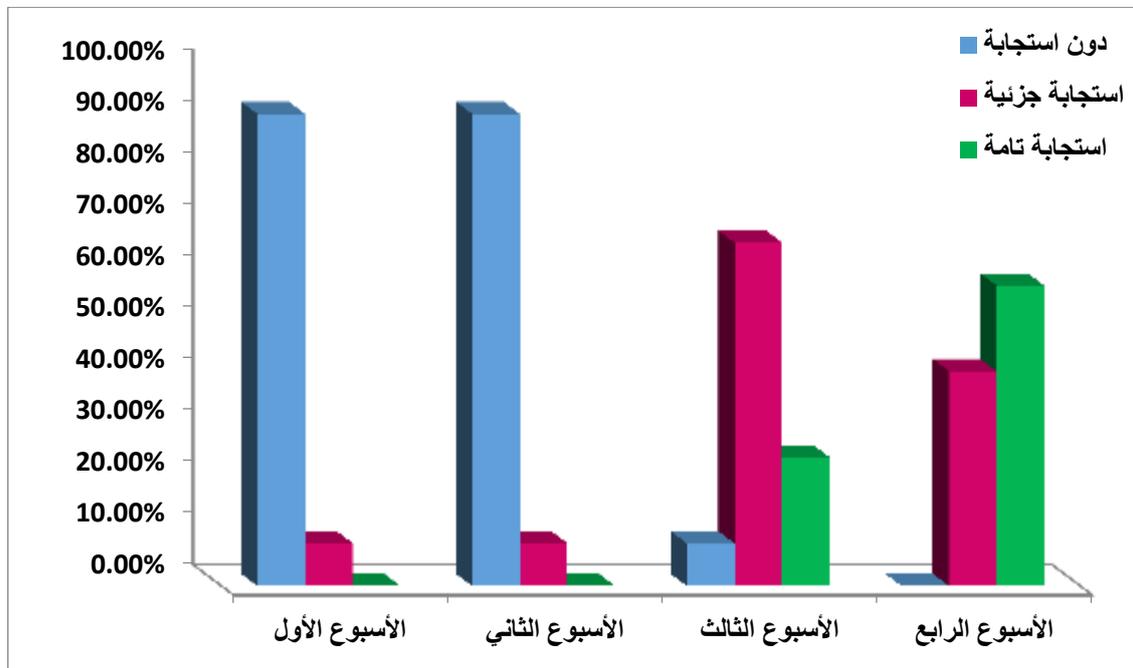


الشكل (4) القيم المتوسطة لأرقام الصفائح بين مجموعتي مرضى نقص الصفائح المناعية الأساسية المعندة قبل البدء بالعلاج والأسابيع الأربعة التالية للعلاج عند مجموعتي المرضى.

جدول(4) تقييم الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى مستأصلي الطحال المراجعين
لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2017-2019 لغاية الأسبوع الرابع للعلاج.

تقييم الاستجابة	الأزمنة			
	بعد 1 أسبوع	بعد 2 أسبوع	بعد 3 أسبوع	بعد 4 أسبوع
دون استجابة	11(91.7%)	11(91.7%)	1(8.3%)	0(0%)
استجابة جزئية	1(8.3%)	1(8.3%)	8(66.7%)	5(41.7%)
استجابة تامة	0(0%)	0(0%)	3(25%)	7(58.3%)

نلاحظ من الجدول السابق ارتفاع معدل حالات عدم الاستجابة في الأسبوعين الأول والثاني وعلى العكس من ذلك ارتفاع معدل حدوث الاستجابة الجزئية والتامة في الأسبوعين الثالث والرابع اذ حدثت الاستجابة التامة عند ربع المرضى (25%) في الأسبوع الثالث وعند أكثر من نصف المرضى (58.3%) في الأسبوع الرابع والشكل (5) يوضح ذلك.

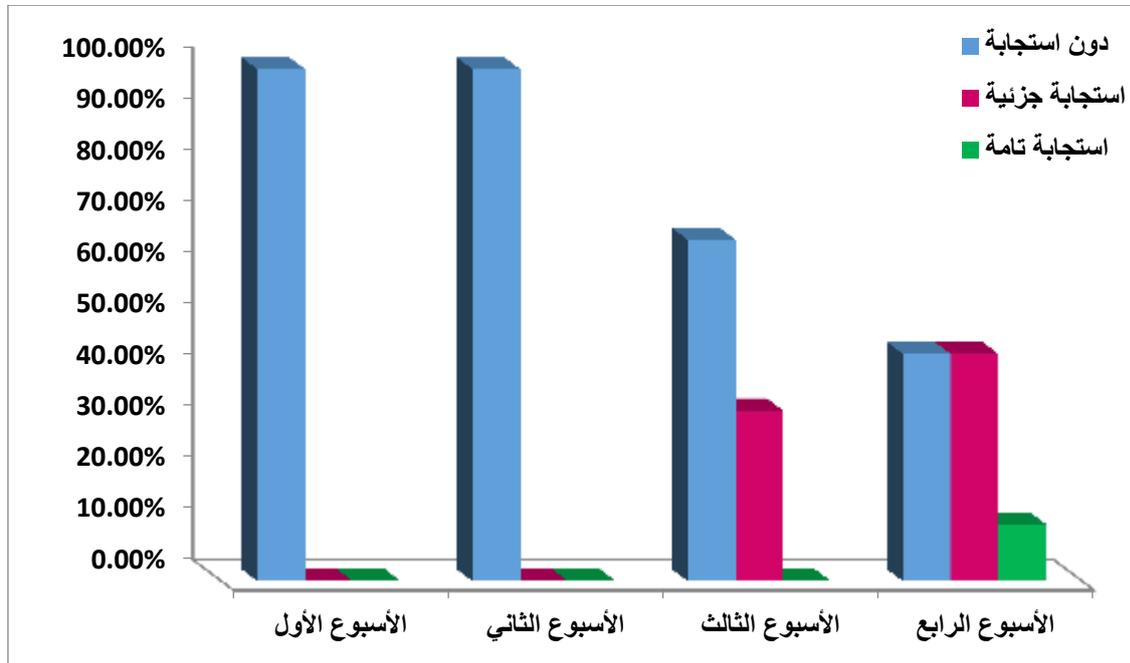


الشكل(5) تقييم الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى مستأصلي الطحال.

جدول(5) تقييم الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى الغير مستأصلي الطحال المراجعين
لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2017-2019 لغاية الأسبوع الرابع للعلاج.

تقييم الاستجابة	الأزمنة			
	بعد 1 أسبوع	بعد 2 أسبوع	بعد 3 أسبوع	بعد 4 أسبوع
دون استجابة	18(100%)	18(100%)	12(66.7%)	8(44.4%)
استجابة جزئية	0(0%)	0(0%)	6(33.3%)	8(44.4%)
استجابة تامة	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(11.1%)

نلاحظ من الجدول السابق عدم حدوث استجابة علاجية اطلاقا في الأسبوعين الأول والثاني عند 100% المرضى، حدثت استجابة جزئية في الأسبوعين الثالث والرابع اما الاستجابة التامة حدثت فقط في الأسبوع الرابع وعند 11.1% من المرضى. الشكل (6) يوضح ذلك.



الشكل (6) تقييم الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى الغير مستأصلي الطحال المراجعين لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2017-2019 لغاية الأسبوع الرابع للعلاج.

جدول (6) العلاقة ما بين الاستجابة للعلاج في نهاية الأسبوع الرابع من العلاج واستئصال الطحال.

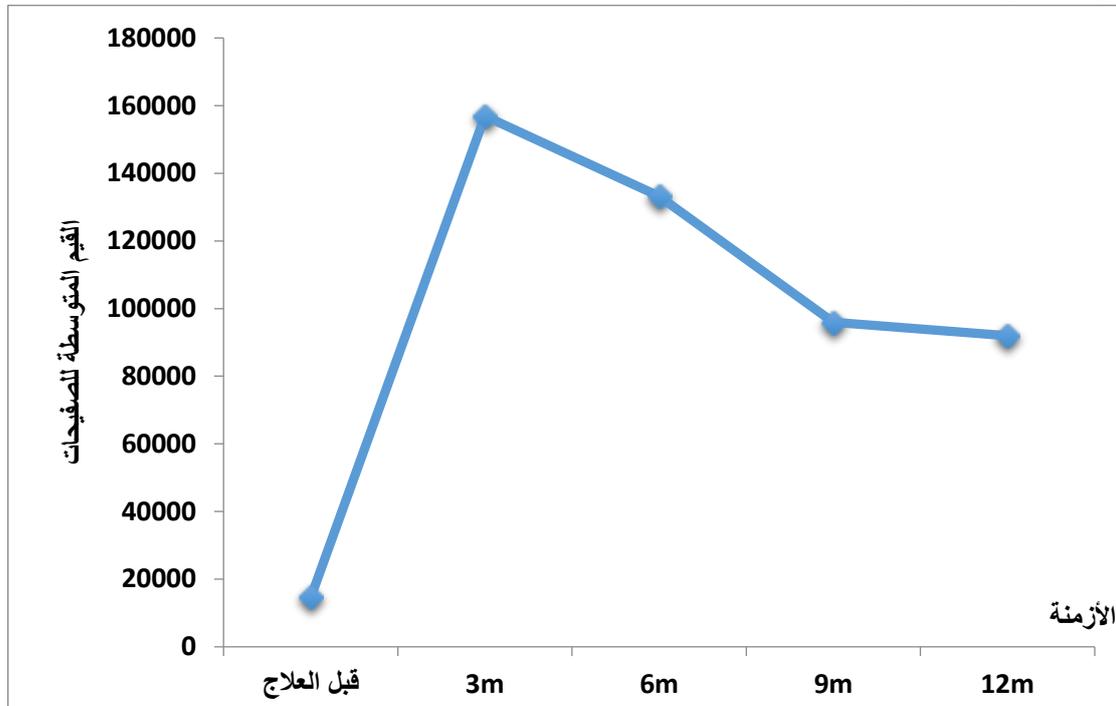
تقييم الاستجابة	مجموعة البحث	
	مستأصل الطحال	غير مستأصل الطحال
دون استجابة	0(0%)	8(44.4%)
استجابة جزئية	5(41.7%)	8(44.4%)
استجابة تامة	7(58.3%)	2(11.1%)

نلاحظ من الجدول السابق وجود فارق احصائي هام بين المجموعتين فيما يخص الاستجابة العلاجية بعد الأسبوع الرابع، إذ يلاحظ حدوث استجابة سواء جزئية أو تامة عند كل المرضى مستأصلي الطحال (100%) ، بلغت الاستجابة التامة فيها (58.3%) بعد الأسبوع الرابع. بالمقابل حدوث استجابة جزئية او تامة عند (55.5%) ، عدم استجابة علاجية (44.4%) و استجابة علاجية تامة عند (11.1%) فقط عند مجموعة المرضى غير مستأصلي الطحال، كما تمت دراسة العلاقة ما بين وجود استجابة للعلاج واستئصال الطحال من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع (P-value=0.005). تقودنا هذه الدراسة الى كون مرضى فرغريه نقص الصفيحات المعندة على الكورتيكوستيرويدات و على استئصال الطحال هم الفئة الأكثر استفادة على العلاج بالفينكريستين .

جدول (7) نتائج اختبار Friedman لدراسة فروقات متوسطات الصفائح في مجموعة مرضى مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأشهر 12,9,6,3 للمرضى المراجعين لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2017-2019 .

الأزمنة	Mean ± SD	Range	P-value
قبل العلاج	14666.7±5033.2	5000 - 19000	0,0001
بعد 3 شهر	156916.7±66452.2	43000 - 254000	
بعد 6 شهر	133250±56022.9	37000 - 210000	
بعد 9 شهر	95916.7±48178.5	22000 - 189000	
بعد 12 شهر	92000±43239.2	27000 - 178000	

نلاحظ من الجدول السابق ارتفاع في أرقام الصفائح في أشهر المتابعة 12,9,6,3 للعلاج مقارنة مع القيمة قبل العلاج ويوجد فروقات ذات دلالة إحصائية إلا أنه وبعد الشهر الثالث للعلاج وصولاً للشهر 12 من العلاج تبدأ الصفائح بالانخفاض وبشكل تدريجي حيث يستمر معدل ارقام الصفائح اعلى من 50000/ ملم في الشهر 12 للعلاج، يوضح الشكل (7) ذلك .



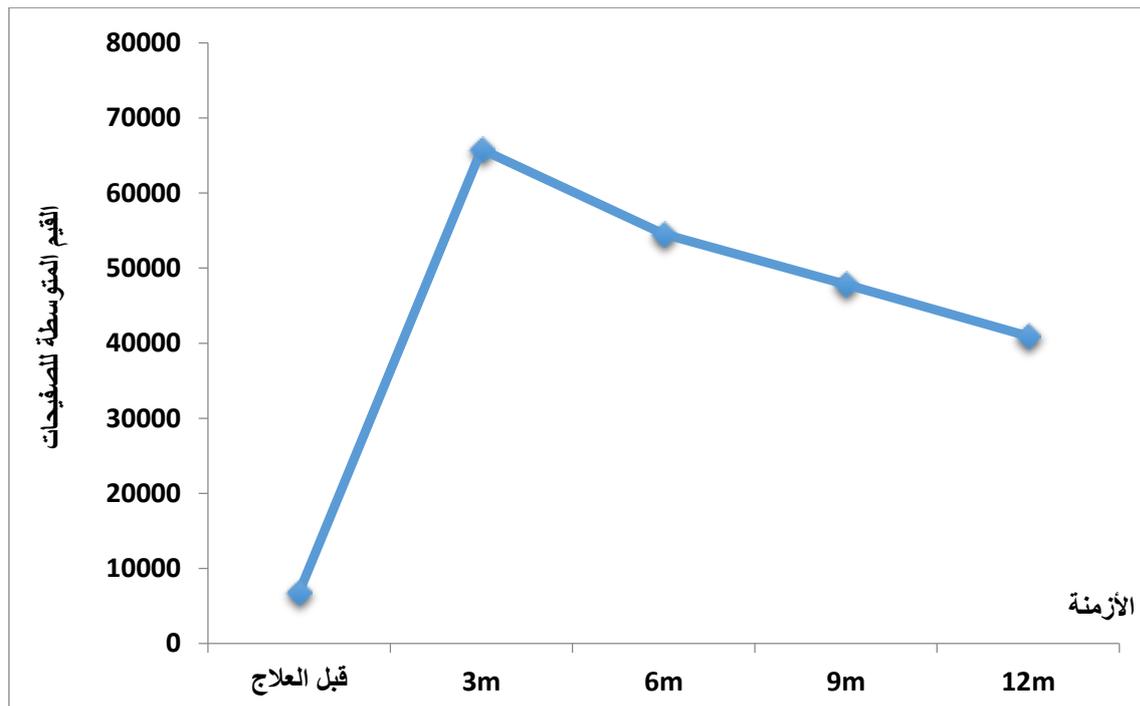
الشكل (7) القيم المتوسطة لأرقام الصفائح في مجموعة مرضى مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأشهر 12,9,6,3 للعلاج.

جدول (8) نتائج اختبار Friedman لدراسة فروقات متوسطات الصفائح في مجموعة مرضى الغير مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأشهر 12,9,6,3 للعلاج.

الأزمنة	Mean ± SD	Range	P-value
قبل العلاج	6833.3±4409.2	1000 - 17000	0,0001
بعد 3 شهر	65833.3±61560.3	20000 - 230000	
بعد 6 شهر	54555.5±49478.7	19000 - 216000	

بعد 9 شهر	47833.3±45104.1	16000 – 189000
بعد 12 شهر	40944.4±41351.3	8000 – 173000

نلاحظ من الجدول السابق ارتفاع في أرقام الصفيحات في أشهر المتابعة 12,9,6,3 للعلاج مقارنة مع القيمة قبل العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية إلا أنه وبعد الشهر الثالث للعلاج وصولاً للشهر 12 من العلاج تبدأ أرقام الصفيحات بالانخفاض وبشكل تدريجي إذ ينخفض معدل أرقام الصفيحات الى اقل من 50000/ملم في الشهر 12 للعلاج، يوضح الشكل (8) ذلك.

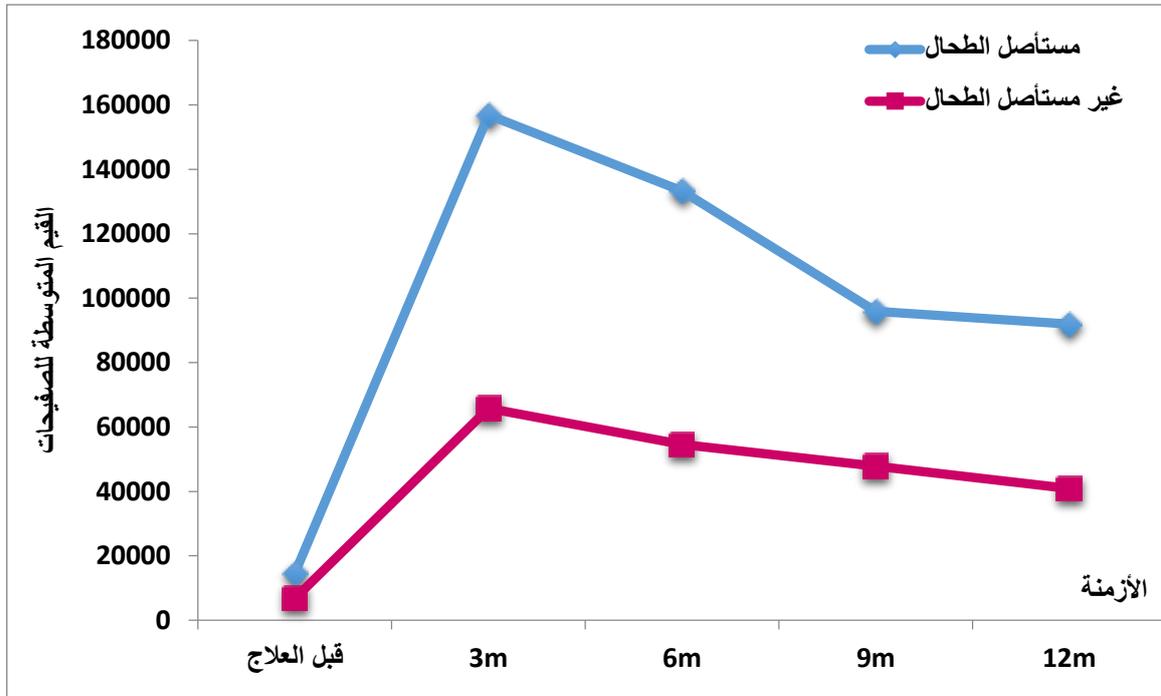


الشكل (8) القيم المتوسطة لأرقام الصفيحات في مجموعة مرضى الغير مستأصلي الطحال قبل البدء بالعلاج والأشهر 12,9,6,3 للمعالجة.

جدول (9) فروقات متوسطات الصفيحات بين مجموعتي مرضى نقص الصفيحات المناعية الأساسية المعندة قبل البدء بالعلاج والأشهر 12,9,6,3.

الأزمنة	مجموعة البحث		p-value
	مستأصل الطحال	غير مستأصل الطحال	
قبل العلاج	14666.7±5033.2	6833.3±4409.2	0.0001
بعد 3 شهر	156916.7±66452.2	65833.3±61560.3	0.001
بعد 6 شهر	133250±56022.9	54555.5±49478.7	0.0001
بعد 9 شهر	95916.7±48178.5	47833.3±45104.1	0.02
بعد 12 شهر	92000±43239.2	40944.4±41351.3	0.003

نلاحظ من الجدول السابق وباستخدام اختبار Independent T Student وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لقيم الصفحات بين مجموعتي المرضى وفي مختلف النقاط الزمنية للمتابعة مع حدوث انخفاض تدريجي لقيم الصفحات بدءاً من الشهر الثالث وصولاً للشهر 12 إلا أن القيم كانت أخفض بشكل واضح بالأشهر 3 و 6 للعلاج ضمن مجموعة المرضى الغير مستأصلي الطحال ، يوضح الشكل (9) ذلك.

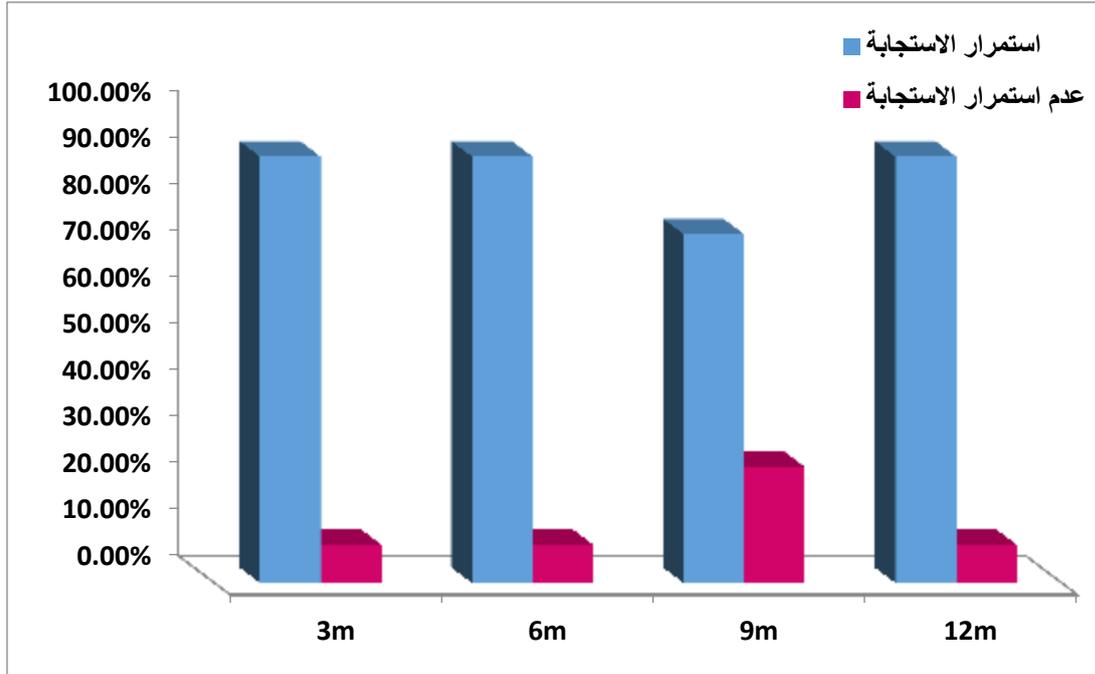


الشكل (9) القيم المتوسطة لأرقام الصفحات بين مجموعتي مرضى نقص الصفحات المناعية الأساسية المعندة قبل البدء بالعلاج والأشهر 3, 6, 9, 12 للعلاج.

جدول (10) معدل استمرار الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى مستأصلي الطحال ولغاية الشهر 12 من العلاج، حيث عرف استمرار الاستجابة العلاجية باستمرار ارقام الصفحات اعلى من 50000/ملم.

الاستجابة	الأزمنة			
	بعد 3 شهر	بعد 6 شهر	بعد 9 شهر	بعد 12 شهر
استمرار الاستجابة	11(91.7%)	11(91.7%)	9(75%)	11(91.7%)
عدم استمرار الاستجابة	1(8.3%)	1(8.3%)	3(25%)	1(8.3%)

نلاحظ وجود 11/12 حالة بنسبة 91.7% كانت الاستجابة للعلاج مستمرة حتى نهاية الشهر 6 للعلاج مع ملاحظة وجود تراجع في الاستجابة لحالتين في الشهر 9 ومن ثم العودة لاستمرار الاستجابة عند (91.7%) من المرضى، الشكل (10) يوضح ذلك.

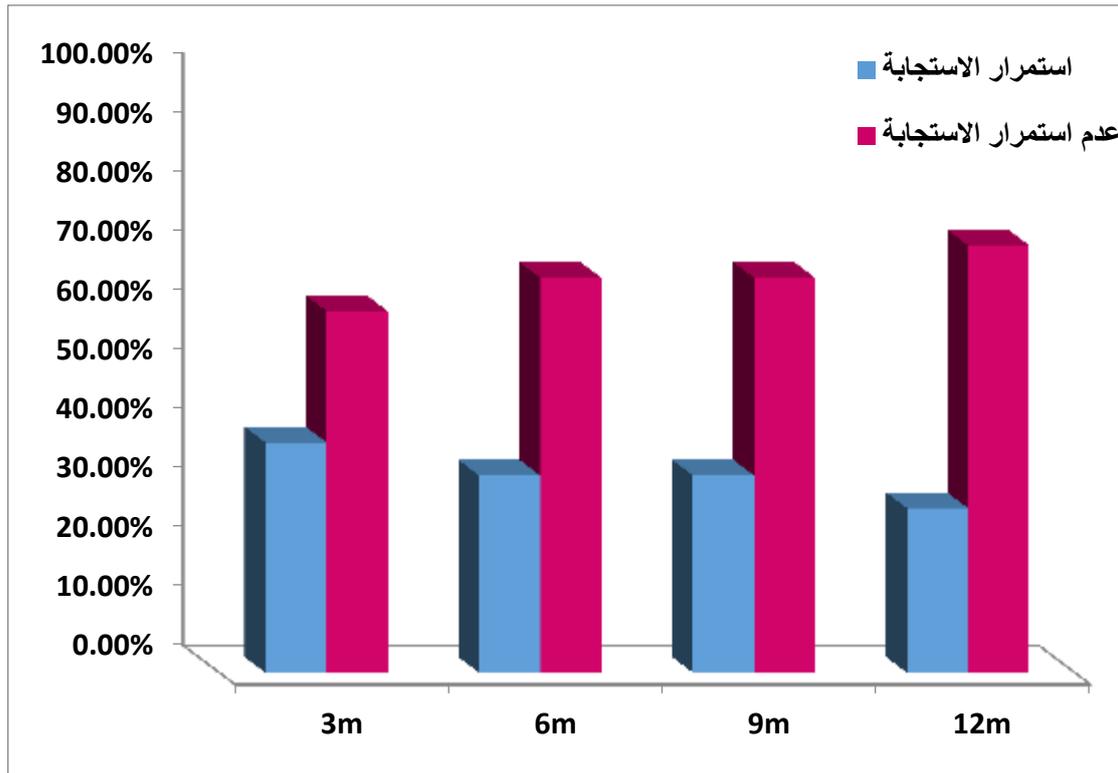


الشكل (10) استمرار الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى مستأصلي الطحال ولغاية الشهر 12 من العلاج.

جدول (11) استمرار الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى الغير مستأصلي الطحال ولغاية الشهر 12 من العلاج، حيث عرف استمرار الاستجابة العلاجية باستمرار ارقام الصفيحات اعلى من 50000/ملم.

الاستجابة	الأزمنة			
	بعد 3 شهر	بعد 6 شهر	بعد 9 شهر	بعد 12 شهر
استمرار الاستجابة	7(38.9%)	6(33.3%)	6(33.3%)	5(27.8%)
عدم استمرار الاستجابة	11(61.1%)	12(66.7%)	12(66.7%)	13(72.2%)

نلاحظ من الجدول السابق ارتفاع حالات عدم استمرار الاستجابة والتي وصلت بعد 12 شهر من العلاج الى 72.2% من الحالات وحدث تراجع لحالات الاستمرار بالعلاج بدءا من الشهر السادس حيث استمرت الاستجابة العلاجية لمدة 12 شهر عند (27.8%) من المرضى غير مستأصلي الطحال فقط، الشكل (11) يوضح ذلك.



الشكل (11) استمرار الاستجابة للعلاج لدى مجموعة المرضى الغير مستأصلي الطحال ولغاية الشهر 12. من العلاج.

جدول (12) العلاقة ما بين استمرار الاستجابة العلاجية لمدة 12 شهر من إيقاف العلاج بالفنكريستين و استئصال الطحال عند مرضى corticoid-refractory ITP المراجعين لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2017-2019 .

الاستجابة	مجموعة البحث	
	مستأصل الطحال	غير مستأصل الطحال
استمرار الاستجابة	11(91.7%)	5(27.8%)
عدم استمرار الاستجابة	1(8.3%)	13(72.2%)

نلاحظ من الجدول السابق أنه مع مجموعة المرضى مستأصلي الطحال تراكفت معها استمرار الاستجابة للعلاج ووصلت فيها (91.7%) مقابل (27.8%) في مجموعة المرضى غير مستأصلي الطحال بعد 12 شهر من العلاج، عدم استمرار الاستجابة العلاجية عند (72.2%) في مجموعة المرضى غير مستأصلي الطحال مقابل (8.3%) في مجموعة المرضى مستأصلي الطحال بعد 12 شهر من العلاج. كما وتمت دراسة العلاقة ما بين وجود استمرار الاستجابة العلاجية واستئصال الطحال من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع (P-value=0.001). نستنتج من هذه الدراسة ان فرقيه نقص الصفيحات المناعي المعنونة على الكورتيكوئيدات واستئصال الطحال تستجيب بشكل جيد على العلاج بالفنكريستين مع استمرار الاستجابة لمدة 12 شهر من إيقاف العلاج عند أكثر من 90% من المرضى

المناقشة (DISCUSSION):

اظهر Fenaux et al في دراسة اجراها على 43 مريض ITP مستمرة و مزمنة حيث ترافق إعطاء الفينكريستين باستجابة علاجية 65.1% (27/ 43 مريض) مع متوسط الاستجابة 18.5 يوم مع استجابة اقل عند غير مستأصلي الطحال 47% مقابل 80 % عند المرضى مستأصلي الطحال (21) . كما اظهر Facon et al في دراسة اجراها على 42 مريض ITP مستمرة و مزمنة حيث ترافق إعطاء الفينكريستين باستجابة علاجية 76% مع متوسط الاستجابة 10 ايام مع استجابة اقل عند غير مستأصلي الطحال 50% مقابل 77 % عند المرضى مستأصلي الطحال (12). كما اظهر Szczepanik et al في دراسته على 12 مريض مريض ITP مستمرة و مزمنة حيث ترافق إعطاء الفينكريستين باستجابة علاجية 75% (16) . كما اظهر Sikorska et al ، في دراسة اجراها على 22 مريض ITP مستمرة و مزمنة حيث ترافق إعطاء الفينكريستين باستجابة علاجية 41% مع استجابة 100% عند المرضى مستأصلي الطحال (14). كما اظهر Stirnemann et al في دراسة اجراها على 35 مريض ITP مستمرة و مزمنة حيث ترافق إعطاء الفينكريستين باستجابة علاجية 86% مع متوسط الاستجابة 7 أيام مع استمرار الاستجابة لمدة اكثر من سنتين عند 20 % من المرضى (15). ان علاج نقص الصفيحات المناعي المعند على استئصال الطحال صعب جدا لذلك قمنا بدراستنا بدراسة الاستجابة العلاجية للفينكريستين عند مرض ITP المعندة مستأصلي الطحال ، حيث أظهرت دراستنا: ارتفاع معدل حدوث الاستجابة الجزئية والتامة في الأسبوعين الثالث والرابع عند مستأصلي الطحال (100% من المرضى) اذ حدثت الاستجابة التامة عند ربع المرضى (25%) في الأسبوع الثالث وعند أكثر من نصف المرضى (58.3%) في الأسبوع الرابع بالمقابل انخفاض معدل الاستجابة عند المرضى غير مستأصلي الطحال (الاستجابة الجزئية و التامة عند 55,5 % من المرضى فقط) حيث لم تسجل استجابة علاجية اطلاقا في الأسبوعين الأول والثاني عند 100% المرضى، حدثت استجابة جزئية في الأسبوعين الثالث والرابع اما الاستجابة التامة حدثت فقط في الأسبوع الرابع وعند 11.1% من المرضى. و بالتالي تقودنا هذه الدراسة الى كون مرضى فرغريه نقص الصفيحات المعندة على الكورتيكويديتات و على استئصال الطحال هم الفئة الأكثر استفادة على العلاج بالفينكريستين. كما أظهرت دراستنا ارتفاع في أرقام الصفيحات في أشهر المتابعة 12,9,6,3 للعلاج مقارنة مع القيمة قبل العلاج ويوجد فروقات ذات دلالة إحصائية إلا أنه وبعد الشهر الثالث للعلاج وصولاً للشهر 12 من العلاج تبدأ أرقام الصفيحات بالانخفاض وبشكل تدريجي إلا أن القيم كانت أخفض بشكل واضح بالأشهر 3 و 6 للعلاج ضمن مجموعة المرضى الغير مستأصلي الطحال. مع استمرار الاستجابة للعلاج عند (91.7%) من المرضى مستأصلي الطحال مقابل (27.8%) في مجموعة المرضى غير مستأصلي الطحال بعد 12 شهر من العلاج، عدم استمرار الاستجابة العلاجية عند (72.2%) في مجموعة المرضى غير مستأصلي الطحال مقابل (8.3%) في مجموعة المرضى مستأصلي الطحال بعد 12 شهر من العلاج. وهذا يتوافق مع الدراسة التي اجراها Ahmad F. Thabet et al حيث أظهرت دراسة زيادة في ارقام الصفيحات بعد 3 و 4 و 5 و 6 أسابيع من إعطاء الفينكريستين بجرعة 2 ملغ أسبوعيا تسريب وريدي خلال ساعتين عند مرضى ITP المعندة مستأصلي الطحال و استمرار هذه الاستجابة لمدة 6 اشهر بعد إيقاف الفينكريستين (22) . و هذا يتوافق أيضا مع دراسة Bethan and James التي أظهرت فائدة العلاج بالفينكريستين عند مرضى ITP المعندين على استئصال الطحال (23) . ومع دراسة Shvidel et al حيث استخدموا الفينكريستين في علاج ITP المعندة على الكورتيكويديتات و استئصال الطحال عند 10 مرضى و التي أظهرت فعاليتها

و قلة كلفتها و تحملها الجيد حيث أظهرت استجابة 100% مع استجابة تامة عند 60% من المرضى (24). و يتوافق أيضا مع دراسة Simon et al التي أظهرت استجابة علاجية جيدة للفنكريستين عند 12 مريض ITP مزمن معند على استئصال الطحال (25). و يتوافق مع الدراسة التي اجراها Park YH و زملاءه بشكل راجع على 62 مريض ITP معند على استئصال الطحال حيث أظهرت استجابة 75% بعد شهرين من اعطاء الفنكريستين 1-2 ملغ أسبوعيا تسريب وريدي خلال ساعتين لمدة 4 أسابيع مع استمرار الاستجابة لدى 68% من المرضى لمدة ستة اشهر ولدى 51% من المرضى لمدة اكثر من عام مع تحمل جيد للعلاج مع اعتلال أعصاب محيطية درجة أولى (26). أظهرت دراستنا استمرار الاستجابة لمدة سنة بعد إيقاف الفنكريستين و هذا يتوافق مع الدراسة التي اجراها كل من Ahmad F. Thabet et al و Linares et al و Manoharan و Kei Saito et al حيث أظهرت هذه الدراسات وجود استجابة تامة مع عودة ارقام الصفيحات الى الطبيعي مع استمرار الاستجابة لمدة لاتقل عن 6 اشهر من إيقاف العلاج بالفنكريستين عند مرضى ITP المعنده على استئصال الطحال (27-29).

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

- 1-ارتفاع أرقام الصفيحات بدءاً من الأسبوع الأول من العلاج مقارنة مع القيمة قبل العلاج وتتابعت الزيادة بشكل واضح وكبير حتى الأسبوع الرابع للعلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية إلا أن الارتفاع كان أعلى ضمن مجموعة المرضى مستأصلي الطحال بعد الاسبوعين الثالث والرابع.
- 2-ارتفاع معدل حدوث الاستجابة الجزئية والتامة في الأسبوعين الثالث والرابع عند مستأصلي الطحال (100% من المرضى) اذ حدثت الاستجابة التامة عند ربع المرضى (25%) في الأسبوع الثالث وعند أكثر من نصف المرضى (58.3%) في الأسبوع الرابع بالمقابل انخفاض معدل الاستجابة عند المرضى غير مستأصلي الطحال (الاستجابة الجزئية و التامة عند 55,5% من المرضى فقط) حيث لم تسجل استجابة علاجية اطلاقاً في الأسبوعين الأول والثاني عند 100% المرضى، حدثت استجابة جزئية في الأسبوعين الثالث والرابع اما الاستجابة التامة حدثت فقط في الأسبوع الرابع وعند 11.1% من المرضى. و بالتالي تقودنا هذه الدراسة الى كون مرضى فرطيه نقص الصفيحات المعنده على الكورتيكوئيدات و على استئصال الطحال هم الفئة الأكثر استفادة على العلاج بالفنكريستين .
- 3-ارتفاع في أرقام الصفيحات في أشهر المتابعة 12,9,6,3 للعلاج مقارنة مع القيمة قبل العلاج وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية إلا أنه وبعد الشهر الثالث للعلاج وصولاً للشهر 12 من العلاج تبدأ ارقام الصفيحات بالانخفاض وبشكل تدريجي إلا أن القيم كانت أخفض بشكل واضح بالأشهر 3 و 6 للعلاج ضمن مجموعة المرضى الغير مستأصلي الطحال.
- 4-استمرار الاستجابة للعلاج عند (91.7%) من المرضى مستأصلي الطحال مقابل (27.8%) في مجموعة المرضى غير مستأصلي الطحال بعد 12 شهر من العلاج، عدم استمرار الاستجابة العلاجية عند (72.2%) في مجموعة المرضى غير مستأصلي الطحال مقابل (8.3%) في مجموعة المرضى مستأصلي الطحال بعد 12 شهر من العلاج.

كخاتمة أظهرت دراستنا ان فرفريه نقص الصفيحات المناعي المعندة على الكورتيكوئيدات واستئصال الطحال تستجيب بشكل جيد على العلاج بالفنكريستين مع استمرار الاستجابة لمدة 12 شهر من إيقاف العلاج عند أكثر من 90% من المرضى

References:

- 1-Cooper N and Bussel J: The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2006; 133: 364-74 2.
- 2-Cindy N , Wendy L , Mark C, Alan C, Lawrence S and Mark A :The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. April 21, 2011; vol. 117 no. 16 4190-4207
- 3-George, J., Raskob, G., Vesely, S., Moore, D.J., Lyons, R.M., Cobos, E., Towell, B., Klug, P. and Guthrie, T: Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. American Journal of Hematology. 2003; 73, 135–140.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386–93.
- 5- Gerfaud-valentin M, Mahévas M, Terriou L, Lambotte O, Cheze S, Cliquennois M, et al. Caractéristiques et modalités évolutives du purpura thrombopénique idiopathique multiréfractaire en 2014 : analyse de 26 observations. Rev Med Interne 2014;35:A86–7.
- 6-Vesely S, Perdue J, Rizvi M, Terrell D and George J: Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. Ann Intern Med. 2004; 140: 112-20.
7. (F. CERVANTES et al. Low-dose vincristine in the treatment of corticosteroid-refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in non-splenectomized patients. Postgraduate Medical Journal (October 1980) 56, 711-714.).
- 8- Marmont AM, Damasio EE, Gori E. Vinblastine sulphate in idiopathic thrombo-cytopenic purpura. Lancet 1971;2:94.
- 9-Burton IE, Roberts BE, Child JA, Montgomery DA, Raper CG. Responses to cin-vristine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Br Med J 1976; 2:918.
- 10- Ahn YS, Byrnes JJ, Harrington WJ, Cayer ML, Smith DS, Brunskill DE, et al. The treatment of idiopathic thrombocytopenia with vinblastine-loaded platelets. N Engl J Med 1978;298:1101–7.
- 11- Tsubakio T, Kurata Y, Kanayama Y, Yonezawa T, Tarui S, Kitani T. In vitro platelet phagocytosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Haematol 1983;70:250–6.
- 12- Facon T, Caulier MT, Wattel E, Jouet JP, Bauters F, Fenaux P. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idio-pathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. Br J Haematol 1994;86:678–80.
- 13-Fenaux P, Quiquandon I, Caulier MT, Simon M, Walter MP, Bauters F. Slow infusions of vinblastine in the treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 43 cases. Blut 1990;60:238–41.
- 14-Sikorska A, Slomkowski M, Marlanka K, Konopka L, Gorski T. The use of vinca-alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombo-cytopenia. Clin Lab Haematol 2004;26:407–11.
- 15- Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M, Morin AS, Prendki V, Michel M, et al. Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocy-topenia: a retrospective study of 35 patients. Eur J Haematol 2015, <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.12586>.
- 16-Szczepanik AB, Sikorska A, Slomkowski M, Konopka L. The use of vinca-alkaloids in preparation for splenectomy of corticosteroid refractory chronic immune thrombocytopenic purpura patients. Int J Lab Hematol 2007;29:347–51.

- 17-Weigert O, Wittmann G, Grutzner S, Christ O, Christ B, Rank A, et al. Vincristine-loaded platelets for immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2010;104:418–9.
18. Murat A, Ozlem S, Sahika , Ayla G, Funda C, Osman Y, Simten D, Meltem A and Gulsum O: Evaluation of 143 Cases of Immune Thrombocytopenic Purpura With Regards to Clinical Course and Response to Treatment. *EAJM* . 2010; 42: 120-3
19. Ries C: Vincristine for treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 1976; 295, 113.
- 20-R. VAN ZYL-SMIT et al. The Use of Vincristine in Refractory Auto-immune Thrombocytopenic Purpura. *S. Afr. Med. J.*, 48, 2039 (1974).
- 21-Fenaux P, Quiquandon I, Huart JJ, Caulier MT, Bauters F. The role of danazol in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. A report of 22 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990;32:143–6.
- 22-Ahmad F. Thabet et al. VINCRISTINE ROLE IN THE TREATMENT OF SPLENECTOMIZED REFRACTORY IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP). *AAMJ*, Vol. 11, N. 2, April, 2013.
- 23-Bethan P and James B: Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *British Journal of Haematology* . 2008; Volume 143, Issue 1, pages 16–26, October
- 24-Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M and Berrebi A: Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol*. 2006; 81(6):423.
- 25-Simon M, Jouet JP, Fenaux P, Pollet JP, Walter MP and Bauters F: The treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Infusion of vinblastine in ITP, *Eur J Haematol*.
- 26-Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, Lim JH: Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study. *Int J Hematol*. 2016, 103:180-188. 10.1007/s12185-015-1903-0.
- 27-Linares M, Cervero A, Sanchez M, Garcia S, Miguel-Sosa A, Miguel-Garcia A and Miguel-Borja JM: Slow infusion of vincristine in the treatment of refractory thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*. 1988; 80(3):173-4.
- 28-Manoharan A: Slow infusion of vincristine in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 1986, Feb; 21(2):135-8.
- 29-Kei Saito^{1,2} et al . Vincristine therapy for severe and refractory immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *Annals of Hematology* (2022) 101:885–887.