

ITP from Guideline to Clinical Practice

ดารินทร์ ซอเสตฤกุล
ภาควิชาอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลศิริราช

Immune thrombocytopenia (ITP) เป็นโรคเลือดออกง่ายที่พบบ่อยในเด็ก และพบเป็นสาเหตุบ่อยที่สุดในกลุ่มโรคของเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดภายหลัง อายุที่พบบ่อยอยู่ระหว่าง 4-8 ปี¹ อุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 1 ถึง 6.4 คนต่อประชากรเด็ก 100,000 คนต่อปี² โดย ITP เป็นโรคเลือดออกง่ายจากการที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียว (isolated thrombocytopenia) มักเกิดตามหลังการติดเชื้อ เช่น ติดเชื้อไวรัสประมาณ 1-3 สัปดาห์ การติดเชื้อไวรัสที่สามารถกระตุ้นให้เกิดโรค ITP ได้แก่ Epstein-Barr virus, influenza, varicella zoster virus, human immunodeficiency virus (HIV) และ coronavirus disease starting in 2019 (COVID-19) เป็นต้น หรือเกิดหลังจากการได้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็น (live attenuated vaccine) เช่น วัคซีนโรคหัด หัดเยอรมัน คางทูม (measles mumps and rubella, MMR) ซึ่งพบได้น้อย อุบัติการณ์ 2.6 คนต่อประชากรเด็กที่ได้รับวัคซีน MMR 100,000 คนต่อปี นอกจากนี้มีรายงานหลังได้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอื่น ๆ ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส, โรคไวรัสตับอักเสบบี และโรคคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน³

การแบ่งชนิดของ ITP และการดำเนินของโรค

- **Primary ITP** คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำซึ่งตรวจพบจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000/ลบ.มม. และไม่พบสาเหตุหรือความผิดปกติอื่นที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ

- **Secondary ITP** คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำซึ่งตรวจพบจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000/ลบ.มม. โดยเกิดร่วมกับโรคหรือสาเหตุอื่น เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), การติดเชื้อ เช่น HIV, ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น common variable immune deficiency (CVID) หรือเกิดจากการใช้ยาบางชนิด เป็นต้น

Primary ITP จำแนกตามระยะเวลาการดำเนินโรคเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

- **Newly diagnosed ITP** หมายถึง โรค ITP ในช่วง 3 เดือนแรกหลังการวินิจฉัย
- **Persistent ITP** หมายถึง โรค ITP ในช่วง 3-12 เดือนหลังการวินิจฉัย
- **Chronic ITP** หมายถึง โรค ITP ที่เป็นนานกว่า 12 เดือนหลังการวินิจฉัย

นอกจากนี้ primary ITP สามารถแยกตามความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา ดังนี้

- **Severe ITP** หมายถึง ผู้ป่วย ITP ที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษา
- **Refractory ITP** หมายถึง ผู้ป่วยที่ยังมีภาวะ severe ITP ภายหลังจากตัดม้าม (splenectomy)

พยาธิกำเนิดของโรค

โรค ITP มีการสร้าง autoantibodies (ส่วนใหญ่เป็นชนิด IgG) ต่อแอนติเจนของเกล็ดเลือด เช่น glycoprotein (GP) IIb/IIIa complex, GP Ib/IX complex, GP Ia/IIa complex และ GP VI โดยตรง^{4,5} โดยเกล็ดเลือดของผู้ป่วยจะถูก autoantibodies จับที่บริเวณผิว เกิดเป็น antibody-coated platelets ซึ่งทำให้เกล็ดเลือดอายุสั้นลงและถูกทำลายโดย tissue macrophage จากม้าม และ reticuloendothelial (RE) system เร็วขึ้น ทำให้ระดับเกล็ดเลือดลดลง เชื่อว่ากลไกนี้เป็นหลักของการเกิดโรค ITP นอกจากนี้ autoantibodies ต่อ GP ต่าง ๆ บนผิวเกล็ดเลือดสามารถจับที่ผิวของ megakaryocyte ได้เช่นกัน ทำให้ขัดขวางการ maturation ของ megakaryocyte (impaired megakaryocyte maturation) ส่งผลให้สร้างเกล็ดเลือดลดลง และมีกลไกอื่นที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ คือ ความผิดปกติในการควบคุมการทำงานของ T-cell mediated cytotoxicity ในผู้ป่วย ITP จะพบการเพิ่มขึ้นของ cytotoxic T-cell และมีการศึกษาที่พบว่า cytotoxic T-cell สามารถทำลายเกล็ดเลือด ตลอดจนยับยั้งการสร้างเกล็ดเลือด โดยทำลาย megakaryocyte ในไขกระดูกมากกว่าเกล็ดเลือดในกระแสเลือด นอกจากนี้พบว่าระดับ thrombopoietin (TPO) ในพลาสมาของผู้ป่วย ITP มีระดับต่ำกว่าที่ควรจะเป็นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุอื่น เช่น โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia)⁶ ซึ่งการที่ระดับ TPO ไม่สูงขึ้นทำให้การสร้างเกล็ดเลือดบกพร่อง (impaired megakaryocytosis) ในไขกระดูกร่วมด้วย

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วย ITP มาด้วยอาการเลือดออกตามผิวหนังและเยื่อเมือกต่าง ๆ อย่างรวดเร็ว โดย 2 ใน 3 ของผู้ป่วยเด็ก

มีประวัติการติดเชื้อ 1-3 สัปดาห์ก่อนมีอาการเลือดออก ผู้ป่วย ITP มักไม่มีอาการทางกายอื่นๆ นอกจากอาการพราย้ำ จ้ำเขียว หรือจุดเลือดออกตามผิวหนังและเยื่อต่างๆ หากมีประวัติอาการทางกายอื่น ๆ ร่วมด้วยมีความสำคัญในการวินิจฉัยแยกโรค จึงควรซักประวัติอาการทางกายอื่นๆ ให้ครบถ้วน เช่น ไข้ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ปวดข้อ ปวดกระดูก เป็นต้น เพื่อแยกภาวะหรือโรคอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดเลือดต่ำได้ออกไปโดยเฉพาะโรค SLE ควรซักประวัติการได้รับประทานยา ประวัติการได้รับเลือด และประวัติเพศสัมพันธ์ในเด็กวัยรุ่น เพราะต้องตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ HIV ควรซักประวัติคนในครอบครัวเกี่ยวกับโรคเกล็ดเลือดต่ำ เพื่อแยกโรค inherited thrombocytopenia เช่น Wiskott-Aldrich syndrome, Bernard Soulier syndrome และ MYH9 related disorders¹

การตรวจร่างกาย มักไม่พบความผิดปกติทางกายอื่นๆ โดยมีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วย ITP ที่มีม้ามโตเล็กน้อย หากตรวจร่างกายพบความผิดปกติ เช่น ต่อมทอนซิลอักเสบ ตับม้ามโต หรือปวดกระดูก ถือว่าน่าจะไม่ใช่อาการที่พบบ่อยของโรค ITP จำเป็นต้องได้รับการตรวจไขกระดูกเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

อาการเลือดออกของโรค ITP เป็นอาการที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ทั้งที่ผิวหนังและเยื่อ ประจำเดือนออกมาก เลือดกำเดาออก เลือดออกตามไรฟัน จนถึงภาวะเลือดออกรุนแรงที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต พบได้ร้อยละ 3 ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร สมอ และ ทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น โดยพบเลือดออกในสมอ ประมาณร้อยละ 0.5⁷ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำมากที่จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/ลบ.มม. เคยมีประวัติเลือดออกแบบ wet purpura มาก่อน มีประวัติได้รับอุบัติเหตุร่วมด้วย และมีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาละลายลิ่มเลือด⁷

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory Investigation)

1. การตรวจ complete blood count (CBC) และการดูเสมียร์เลือด สิ่งสำคัญที่สุดของโรค ITP คือ การพบ isolated thrombocytopenia ซึ่งร้อยละ 80 มักจะมีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/ลบ.มม. โดยผลของเม็ดเลือดชนิดอื่น ๆ มักจะมีค่าปกติ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกมากและเฉียบพลัน อาจพบภาวะซีดร่วมกับ reticulocyte count และ polychromasia เพิ่มขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีเลือดออกเรื้อรังอาจพบลักษณะของ microcytic anemia จากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) ได้ หากพบมีความผิดปกติอื่นร่วมด้วยซึ่งไม่สามารถอธิบายได้ เช่น anemia without microcytosis, leukopenia หรือ lymphocytosis ถือว่าน่าจะไม่ใช่อาการที่พบบ่อยของโรค ITP จำเป็นต้องได้รับการตรวจไขกระดูกเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

การดูเสมียร์เลือด จำเป็นต้องมองหาการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet clumping) เพื่อแยกภาวะเกล็ดเลือดต่ำปลอม (pseudothrombocytopenia)¹ โดยใน ITP อาจพบเกล็ดเลือดขนาดใหญ่อยู่บ้างซึ่งเป็นเกล็ดเลือดตัวอ่อน การดูเสมียร์เลือดยังสามารถให้ข้อมูลเพื่อช่วยแยกโรคเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุอื่น ๆ ได้อีกด้วย

เช่น การพบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia), การพบ schistocyte ใน microangiopathic hemolytic anemia หรือการพบ giant platelet หรือ small platelet ใน inherited thrombocytopenia syndrome

2. การตรวจไขกระดูก (bone marrow examination) ปัจจุบันการเจาะตรวจไขกระดูกอาจไม่จำเป็น หากประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ ITP⁸ อย่างไรก็ตาม การตรวจไขกระดูกมีประโยชน์สำหรับการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ เช่น ซีด เม็ดเลือดขาวต่ำที่อธิบายไม่ได้ หรือสงสัยว่ามีความผิดปกติที่ไขกระดูก ตรวจร่างกายพบความผิดปกติ เช่น ต่อม้ำเหลืองโต, ตับม้ามโต หรือปวดกระดูก ถือว่าน่าจะไม่ใช่อาการที่พบบ่อยของโรค ITP ผู้ป่วย ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา corticosteroids หรือ intravenous immunoglobulin (IVIG) หรืออาจจะตรวจในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาไม่ดีและแพทย์พิจารณาจะรักษาโรค ITP ด้วยการตัดม้าม⁹

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ใช้เพื่อตรวจหา secondary ITP ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาไปแล้ว 3 เดือน แต่จำนวนเกล็ดเลือดยังไม่ดีขึ้น (persistent หรือ chronic ITP) ควรเลือกส่งตรวจตามอาการและสาเหตุที่สงสัย

- การตรวจคัดกรองโรค SLE ได้แก่ การส่ง antinuclear antibodies (ANA), anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) ถ้าผลเป็นบวกอาจช่วยทำนายการเกิดโรค chronic ITP¹

- การตรวจหากลุ่มอาการต้านฟอสโฟไลปิด (antiphospholipid syndrome) เช่น anticardiolipin antibodies และ lupus anticoagulant พบได้ร้อยละ 15 ของผู้ป่วย ITP แต่การตรวจพบไม่มีผลต่อการรักษาด้วยยาใดๆ จึงไม่นิยมส่งตรวจถ้าไม่มีอาการและอาการแสดงของโรค SLE⁹

- การตรวจหาการติดเชื้อ ได้แก่ การตรวจ HIV, hepatitis C, cytomegalovirus (CMV), *Helicobacter pylori* และมาลาเรีย ในกลุ่มที่มีอาการและอาการแสดงที่สงสัย

- การตรวจวัดระดับอิมมูโนโกลบูลินชนิดต่าง ๆ ได้แก่ IgG, IgA, IgM โดยการพบระดับของอิมมูโนโกลบูลินต่ำอาจเกี่ยวข้องกับโรคทางภูมิคุ้มกัน เช่น common variable immunodeficiency (CVID), Wiskott-Aldrich syndrome และ selective IgA deficiency

- การตรวจหากลุ่มอาการ Evans (Evans syndrome) คือ ภาวะที่พบ ITP ร่วมกับ autoimmune hemolytic anemia (AIHA) โดยหากตรวจพบภาวะซีด มี reticulocyte count สูง ดูสมียร์เลือดพบ autoagglutination ของเม็ดเลือดแดงร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำ ควรส่งตรวจ direct antiglobulin test (DAT) รวมทั้งการตรวจทางอิมมูนอื่น ๆ เพิ่มเติม

- การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ การตรวจ thyroid function test และ antithyroid antibody เนื่องจากร้อยละ 8-14 ของผู้ป่วย อาจมีภาวะไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ (hyperthyroidism) ในระยะยาวได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจสร้าง antibody ต่อ thyroglobulin ซึ่งทำให้เกิดทั้งภาวะ hyperthyroidism หรือ hypothyroidism เป็นผลจากการสร้างเกล็ดเลือดที่ลดลง⁹

การรักษาเมื่อมีภาวะเลือดออก ITP

จุดประสงค์หลักของการรักษาโรค ITP คือ การเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกรุนแรงที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต การตัดสินใจเลือกรักษาผู้ป่วยเด็กโรค ITP ขึ้นกับระดับอาการเลือดออกของผู้ป่วย และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย⁸⁻¹⁰ โดยสามารถแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกออกเป็น 4 ระดับ ดังนี้

ระดับที่ 1 : มีเลือดออกเล็กน้อย คือ ผู้ป่วยที่มีจุดเลือดออก (petechiae) น้อยกว่า 100 จุด หรือมีจ้ำเลือด (ecchymosis) ขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร น้อยกว่า 5 ตำแหน่ง และไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่างๆ แนะนำให้สังเกตอาการไปก่อน

ระดับที่ 2 : มีเลือดออกเล็กน้อย คือ ผู้ป่วยที่มีจุดเลือดออกมากกว่า 100 จุด หรือมีจ้ำเลือดขนาดใหญ่กว่า 3 เซนติเมตร มากกว่า 5 ตำแหน่ง แต่ไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่างๆ แนะนำให้สังเกตอาการไปก่อน

ระดับที่ 3 : มีเลือดออกปานกลาง คือ พบเลือดออกตามเยื่อต่างๆ ชัดเจน หรือเลือดออกจนรบกวนชีวิตประจำวัน แนะนำให้เริ่มการรักษาได้เลยเพื่อลดระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก

ระดับที่ 4 : มีเลือดออกเยื่อต่างๆ หรือเลือดออกในอวัยวะภายใน หรือเลือดออกรุนแรงที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต แนะนำให้เริ่มการรักษาได้ทันที

โดยผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกระดับ 3 และ 4 ให้พิจารณารับไว้ในโรงพยาบาล

ยาที่เลือกใช้รักษาโรค ITP เป็นลำดับแรก (First line therapy)⁸⁻¹⁰

การให้การรักษาโรค ITP ด้วยยาต่างๆ เช่น corticosteroids และ Intravenous Immunoglobulin (IVIg) สามารถช่วยลดระยะเวลาของภาวะเลือดออกเฉียบพลันที่เกิดจากเกล็ดเลือดต่ำได้ ดังตารางที่ 1

Corticosteroids

เป็นยาตัวแรกๆ ที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย ITP เนื่องจากสามารถช่วยเพิ่มระดับเกล็ดเลือดได้ดี โดยกลไกการออกฤทธิ์ของ corticosteroids คือ ช่วยลดการสร้าง platelet antibody ช่วยยับยั้งกระบวนการ phagocytosis ของ antibody-coated platelets ทำให้อายุของเกล็ดเลือดยาวขึ้น¹¹ และยังช่วยเพิ่มความแข็งแรงของหลอดเลือด (vascular integrity) ทำให้ภาวะเลือดออกลดลง

ชนิดและขนาดของยา corticosteroids ที่นิยมใช้มี regimen ดังนี้

1. Prednisolone ขนาด 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ขนาดสูงสุด 80 มิลลิกรัม/วัน) รับประทานวันละ ครั้งช่วงเช้า นาน 14 วัน และปรับขนาดของยาลงเรื่อย ๆ
2. Prednisolone ขนาด 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ขนาดสูงสุด 150 มิลลิกรัม/วัน) รับประทาน โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้งต่อวัน นาน 4 วัน
3. Dexamethasone 24-28 มิลลิกรัม/ตร.ม./วัน (ขนาดสูงสุด 40 มิลลิกรัม/วัน) ทางหลอดเลือดดำหรือ รับประทาน นาน 4 วัน
4. Methylprednisolone ขนาด 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ขนาดสูงสุด 1,000 มิลลิกรัม/วัน) ทางหลอดเลือดดำ ติดต่อกัน 3 วัน

พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ corticosteroids จะตอบสนองต่อการรักษา โดยระดับเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นในเวลาประมาณ 2-7 วัน¹² อย่างไรก็ตามหลังหยุดยา corticosteroids ระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยจะลดต่ำลงได้ ในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับยา corticosteroids เป็นชุดที่สองหากมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับอาการเลือดออก หรือเกิดขึ้นใหม่หลังหยุดยา corticosteroids

ผลข้างเคียงของยา corticosteroids พบได้มากขึ้นหากใช้ยาเป็นเวลานาน เพราะฉะนั้นเมื่อระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000/ลบ.มม. จึงควรปรับลดขนาดยาและหยุดยาภายใน 3 สัปดาห์¹³ ผลข้างเคียงสำคัญของยา corticosteroids ได้แก่ อารมณ์เปลี่ยนแปลง ربวณการนอนหลับ ความดันเลือดสูง มีความอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่ม ปวดท้อง หน้าตาแบบ cushingoid ระดับน้ำตาลในเลือดสูง น้ำและเกลือคั่ง ต้อกระจก ภาวะกระดูกพรุน และ avascular necrosis

Intravenous Immunoglobulin (IVIG)

แนะนำให้ใช้ในการรักษาในผู้ป่วย ITP ที่มีเลือดออกระดับ 3-4 โดย IVIG จะนิยมใช้ในผู้ป่วยเด็ก ITP ที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากผู้ป่วยตอบสนองต่อยากลับ corticosteroids น้อยกว่า และ IVIG สามารถเพิ่มระดับเกล็ดเลือดได้รวดเร็วและแน่นอนกว่า¹⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของ IVIG คือ IVIG จะป้องกันไม่ให้ Fc receptor บน phagocyte จับกับ antibody-coated platelets และ IVIG ยังระงับกระบวนการ phagocytosis ของ phagocyte โดยการยับยั้ง IgG Fc receptor IIB (FCGR2B)¹⁵

ขนาดของ IVIG ที่ให้ คือ 0.8-1 กรัม/กิโลกรัม/วัน นาน 1-2 วัน ส่วนใหญ่นิยมให้ 1 วันก่อน แล้วติดตามวัดระดับเกล็ดเลือด หากพบว่าเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นสูงกว่า 20,000/ลบ.มม. ภายใน 24 ชั่วโมง มักจะไม่จำเป็นต้องให้ครั้งที่สอง

ผลข้างเคียงของยา IVIG ที่พบได้บ่อย คือ ปวดศีรษะ หนาวสั่น หน้าแดง ผลข้างเคียงรุนแรง เช่น anaphylaxis ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน และภาวะเม็ดเลือดแดงแตก พบได้ไม่บ่อยเพียงร้อยละ 2-6 อาการปวดศีรษะ (post-transfusion headache) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด ถึงร้อยละ 30-70 โดยความรุนแรงมักขึ้นกับขนาดยาของ IVIG ที่ให้ ในรายที่มีอาการปวดศีรษะมาก สามารถรักษาด้วย dexamethasone 0.15-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ¹ หากผู้ป่วยมีอาการปวดหัวมาก อาจเกิดได้จาก aseptic meningitis แต่พบได้น้อยมาก อาการไข้และหนาวสั่นพบได้ร้อยละ 10 โดยสามารถป้องกันได้โดยการให้ยา paracetamol ขนาด 10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ภาวะ transient neutropenia (absolute neutrophil count น้อยกว่า 1,500 เซลล์/ลบ.มม. พบได้ร้อยละ 30 เท่านั้น

การตอบสนองต่อการรักษาโรค ITP

- **Complete response (CR)** หมายถึง ภาวะที่จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลบ.มม. โดยการตรวจ 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 7 วัน และไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ
- **Response (R)** หมายถึง ภาวะที่จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 30,000/ลบ.มม. และมีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า โดยการตรวจ 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 7 วัน และไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ
- **No response (NR)** หมายถึง ภาวะที่จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000/ลบ.มม. และมีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 2 เท่า หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ โดยเป็นการตรวจ 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 7 วัน
- **Loss of complete response** หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยเคยมี CR แล้วต่อมาพบว่า จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ลบ.มม. โดยการตรวจ 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 1 วัน และ/หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ
- **Loss of response** หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยเคยมี CR แล้วต่อมาพบว่า จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000/ลบ.มม. หรือมีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 2 เท่า โดยการตรวจ 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 1 วัน หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ

ยาที่เลือกใช้รักษาโรค ITP เป็นลำดับที่ 2 (second line therapy)

ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษา first line therapy คือ ยังมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000-30,000/ลบ.มม. หรือมีอาการเลือดออกรุนแรงอยู่ หลังให้การรักษาด้วย first line therapy ไปแล้ว 3-6 เดือน แนะนำให้ส่งต่อกุมารแพทย์โรคเลือด ยาที่ใช้รักษา (ตารางที่ 2) ได้แก่

ตารางที่ 1 ยาที่ใช้เป็น First line therapy ในการรักษาโรค ITP ในผู้ป่วยเด็ก

	Corticosteroids	Intravenous Immunoglobulin
ขนาดยาและการบริหารยา	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolone 1-2 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 80 มก./วัน) รับประทานวันละครั้ง นาน 14 วัน • Prednisolone 4 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 150 มก./วัน) รับประทาน วันละ 3 ครั้ง นาน 4 วัน • Dexamethasone 24-28 มก./ตร.ม./วัน (ขนาดสูงสุด 40 มก./วัน) ทางหลอดเลือดดำหรือรับประทาน นาน 4 วัน • Methylprednisolone 30 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 1,000 มก./วัน) ทางหลอดเลือดดำ นาน 3 วัน 	<ul style="list-style-type: none"> • 0.8-1 กรัม/กก./วัน นาน 1-2 วัน
กลไกการออกฤทธิ์	<ul style="list-style-type: none"> • ลดการสร้าง platelet antibody • ช่วยยับยั้งกระบวนการ phagocytosis • เพิ่มความแข็งแรงของหลอดเลือด (vascular integrity) 	<ul style="list-style-type: none"> • ช่วยยับยั้งกระบวนการ phagocytosis
การตอบสนอง	ร้อยละ 72-88	มากกว่าร้อยละ 80
ระยะเวลาที่ตอบสนอง	2-7 วัน	1-2 วัน
ผลข้างเคียง	<p>อารมณ์เปลี่ยนแปลง รบกวนการนอนหลับ ความดันเลือดสูง มีความอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่ม ปวดท้อง หน้าตาแบบ cushingoid ระดับน้ำตาลในเลือดสูง น้ำและเกลือคั่ง ต้อกระจก ภาวะกระดูกพรุน และ avascular necrosis</p>	<p>ไข้ ปวดศีรษะ หนาวสั่น หน้าแดง aseptic meningitis</p>
ข้อเสนอแนะ	ควรรับลดขนาดยา และหยุดยาภายใน 3 สัปดาห์	

1. Dexamethasone ขนาด 28 มิลลิกรัม/ตร.ม./วัน นาน 4 วัน ให้ทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 3 ครั้ง พบว่าร้อยละ 85 ของผู้ใหญ่และเด็กที่เป็นโรค ITP สามารถเพิ่มระดับเกล็ดเลือดได้ดี แต่เกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นอยู่ได้ไม่นานหากไม่ได้รับยาชุดถัดไป และมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงของ corticosteroids ได้มาก

2. Pulse methylprednisolone ขนาด 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ขนาดสูงสุด 1,000 มิลลิกรัม/วัน) ทางหลอดเลือดดำ ติดต่อกัน 3 วัน แล้วตามด้วย pulse methylprednisolone ขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำ ติดต่อกันอีก 4 วัน ซึ่งจะได้ผลประมาณร้อยละ 60-100¹⁴ แต่ผลข้างเคียงของ corticosteroids ก็จะมีมากขึ้นเช่นกัน

3. Rituximab (chimeric murine/human anti-CD20 monoclonal antibody) โดยยาออกฤทธิ์เป็น antibody ต่อ CD20 antigen ที่อยู่บน B-lymphocyte ทำให้เกิดภาวะ apoptosis ซึ่งถือเป็นการรักษาเพื่อปรับระบบภูมิคุ้มกัน ขนาดที่ใช้ คือ 375 มิลลิกรัม/ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วย chronic ITP พบการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 40-50 และการตอบสนองจะลดลงเหลือร้อยละ 25 เมื่อติดตามผู้ป่วยนาน 2-5 ปี¹⁶ ผลข้างเคียงของยาที่พบ ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ผื่นลมพิษ ปวดศีรษะ ซึ่งมักพบในการให้ยาครั้งแรก ภาวะ serum sickness พบได้ร้อยละ 5-10 โดยก่อนให้การรักษาด้วยยานี้แนะนำให้คัดกรองภาวะของไวรัสตับอักเสบบี

4. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) เป็นยาที่ช่วยเพิ่มการสร้างเกล็ดเลือด โดยออกฤทธิ์คล้าย thrombopoietin (TPO) ในร่างกาย ปัจจุบันมีใช้ 2 ชนิด ได้แก่ elthrombopag และ romiplostim โดยพบว่าการใช้ยากลุ่มนี้ผู้ป่วยจะตอบสนองได้ร้อยละ 40

- **Elthrombopag** เป็น small nonpeptide molecule โดยจะจับกับ TPO receptor แล้วจะกระตุ้นให้ megakaryocyte เจริญเติบโตและ differentiation โดยได้รับการอนุมัติให้ใช้ได้กับผู้ป่วยเด็ก chronic ITP ที่อายุมากกว่า 1 ปี โดย Food and Drug Administration (FDA) และ European Medicines Agency (EMA) ข้อดี คือเป็นยาชนิดรับประทาน ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 25 มิลลิกรัมวันละครั้ง ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-5 ปี และ 50 มิลลิกรัมวันละครั้ง ในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ปีขึ้นไป¹⁷ แนะนำให้รับประทานในช่วงท้องว่าง หลีกเลี่ยงการรับประทานพร้อมอาหารประเภทนม เพราะรบกวนการดูดซึมของยา มีการศึกษา randomized control trial (RCT) ในเด็ก chronic ITP 92 คน เพื่อดูประสิทธิภาพของ elthrombopag พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา elthrombopag ร้อยละ 40 ตอบสนองต่อการรักษา (ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000/ลบ.มม. หลังได้รับยา 6-8 สัปดาห์) ในขณะที่กลุ่มยาหลอก ตอบสนองเพียงร้อยละ 3 เท่านั้น¹⁸ ผลข้างเคียงสำคัญคือทำให้เกิด transaminitis ได้ จึงแนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของตับเป็นระยะระหว่างการรักษา ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจพบได้ แต่พบได้น้อย คือ ภาวะลิ้มเลือดอุดตัน และพังผืดในไขกระดูก (reticulin fibrosis)

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้เป็น second line therapy ในการรักษาโรค ITP ในผู้ป่วยเด็ก

	Rituximab	Eltrombopag	Romiplostim
ขนาดยาและการบริหารยา	<ul style="list-style-type: none"> • 375 มก./ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง 4 สัปดาห์ 	<ul style="list-style-type: none"> • อายุ 1-5 ปี : 25 มก. วันละครั้ง • อายุ > 6 ปี : 50 มก. วันละครั้ง 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-10 มกค./กก./วัน ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง
กลไกการออกฤทธิ์	<ul style="list-style-type: none"> • ทำให้เกิด apoptosis ของ B-lymphocyte 	<ul style="list-style-type: none"> • กระตุ้นให้ megakaryocyte เจริญเติบโต และ differentiation 	<ul style="list-style-type: none"> • กระตุ้นให้ megakaryocyte เจริญเติบโต และ differentiation
การตอบสนอง	ร้อยละ 40-50	ร้อยละ 40	ร้อยละ 52
ระยะเวลาที่ตอบสนอง	3 สัปดาห์	6-8 สัปดาห์	4.5 สัปดาห์
ผลข้างเคียง	ไข้ หนาวสั่น ผื่นลมพิษ ปวดศีรษะ ระคายเคืองในลำคอ serum sickness	Transaminitis ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และพังผืดในไขกระดูก	ไข้ ปวดศีรษะ
ข้อเสนอนแนะ	ควรคัดกรองพาหะของไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มยา		ผลข้างเคียง ในระยะยาวนั้นยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในผู้ป่วยเด็ก

- **Romiplostim** เป็น peptide ที่สามารถจับกับ TPO binding site ของ TPO receptor จะกระตุ้นให้ megakaryocyte เจริญเติบโต และ differentiation ขนาดยาที่ใช้ 1-10 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน บริหารยาโดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ได้รับการอนุมัติให้ใช้ได้กับผู้ป่วยเด็ก chronic ITP ที่อายุมากกว่า 1 ปี โดย EMA มีการศึกษาชนิดการทดลองสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) ในเด็ก chronic ITP จำนวน 62 คน เพื่อดูประสิทธิภาพของ romiplostim พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา romiplostim ร้อยละ 52 ตอบสนองต่อการรักษา (ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000/ลบ.มม. หลังได้รับยา 6-8 สัปดาห์) ในขณะที่กลุ่มยาหลอก ตอบสนองเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น¹⁹

สำหรับการดำเนินโรคของ ITP นั้น ส่วนใหญ่เป็นการดำเนินโรคแบบเฉียบพลัน ผู้ป่วยเด็กประมาณ 2 ใน 3 จะหายภายใน 6 เดือน ไม่ว่าจะได้รับการหรือไม่ได้รับการรักษา²⁰ อีกร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วย ITP ในเด็กจะกลายเป็น chronic ITP โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เป็น chronic ITP ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กโตอายุมากกว่า 10 ปี เกล็ดเลือดเมื่อวินิจฉัยไม่ได้ต่ำมาก onset ของโรคไม่ชัดเจน ไม่มีการติดเชื้อหรือประวัติได้รับวัคซีนนำมาก่อน และอาการแรกเริ่มไม่ใช่ wet purpura²⁰

การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงที่คุกคามต่อชีวิต (Life-threatening bleeding)

เมื่อมีอาการเลือดออกที่เป็น life-threatening bleeding เช่น เลือดออกในสมอง เลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรงจนมีภาวะช็อก จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดทันทีเพื่อควบคุมอาการเลือดออก แนะนำให้การรักษาโดยใช้การรักษาหลายชนิดร่วมกัน⁸ ดังนี้

1. การให้ platelet transfusion โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อาการเลือดออกรุนแรงในระดับ 4 ถึงแม้การให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วย ITP จะสามารถเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดได้เพียงชั่วคราวในระยะสั้นๆ เท่านั้น แต่เป็นการรักษาที่จะช่วยลดอันตรายต่อชีวิตจากภาวะเลือดออกรุนแรง เพื่อรอเวลาที่การรักษาด้วยยาอื่นจะได้ผล และอาจมีความจำเป็นที่จะต้องให้เกล็ดเลือดเข้มข้นขนาดที่สูง เนื่องจากเกล็ดเลือดจะถูกทำลายโดย antibodies อย่างรวดเร็ว โดยอาจจะให้แบบ intermittent transfusion 2-4 ยูนิต/ตร.ม. ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือ continuous infusion 0.5-1 ยูนิต/ตร.ม./ชั่วโมง เพื่อให้เกล็ดเลือดสูงนานพอที่จะทำให้เลือดออกหยุด

2. Methylprednisolone ขนาด 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำ ติดต่อกัน 3 วัน

3. IVIG ขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกัน 1-3 วัน

ยาอีกชนิดที่สามารถนำมาใช้รักษาภาวะเลือดออกรุนแรงที่คุกคามต่อชีวิต คือ ยากลุ่ม TPO-RAs โดยจะเริ่มให้ในกรณีผู้ป่วยเคยตอบสนองต่อการรักษาหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy) ได้ดีในช่วงแรก แล้วสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษาไป แม้ยาในกลุ่มนี้จะใช้เวลาในการออกฤทธิ์ 5-7 วัน แต่เชื่อว่ายากลุ่มนี้จะช่วยกระตุ้นการสร้าง และช่วยป้องกันไม่ให้ระดับเกล็ดเลือดลดต่ำลงเมื่อหยุดการรักษาชนิดอื่นไปแล้ว

ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหลังจากให้การรักษาหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy) แล้วยังมีอาการเลือดออกรุนแรง อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธีตัดม้าม (emergency splenectomy) เพื่อช่วยชีวิตของผู้ป่วย

การรักษา chronic ITP

ผู้ป่วยเด็ก chronic ITP ส่วนใหญ่จะมีระดับเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง 20,000-75,000/ลบ.มม. โดยที่ไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ ส่วนน้อยที่จะมีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/ลบ.มม. การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงมุ่งเน้นลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก และให้การรักษาด้วยยากี่ต่อเมื่อผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก ต้องเข้ารับการผ่าตัด หรือถอนฟันเท่านั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจหา secondary ITP จากสาเหตุอื่น เช่น SLE การติดเชื้อ เช่น HIV infection ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น common variable immunodeficiency (CVID) เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย CBC และการดูเสมียร์เลือด ตรวจไขกระดูกหากประวัติ และอาการไม่ใช่อาการที่บ่งบอกของ ITP ก่อนการตัดม้าม และถ้าอาการไม่ดีขึ้น ตรวจ ANA, anti-dsDNA, antiphospholipid antibodies ตรวจหาการติดเชื้อ ได้แก่ การตรวจ HIV, hepatitis C, CMV และ *Helicobacter pylori* ตรวจวัดระดับอิมมูโนโกลบูลินชนิดต่าง ๆ reticulocyte count, DAT ตรวจ thyroid function test และ antithyroid antibody

กรณีผู้ป่วย chronic ITP มีภาวะเลือดออกหรือต้องผ่าตัด การรักษาจะใช้ยากกลุ่มเดียวกับที่รักษา newly diagnosed ITP เช่น corticosteroids และ IVIG แต่ควรให้เป็นระยะเวลาสั้นๆ โดยเฉพาะยากกลุ่ม corticosteroids เพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากยา และอาจพิจารณาเพิ่มยากกลุ่ม TPO-RA เป็นการรักษาเสริม (adjuvant therapy) เพื่อเพิ่มระดับเกล็ดเลือดในช่วง 1-2 สัปดาห์หลังเกิดภาวะเลือดออกหรือหลังการผ่าตัด

ร้อยละ 35-50 ของผู้ป่วย chronic ITP สามารถหายได้เอง (spontaneous remission) แต่ใช้เวลานานหลายเดือนถึงหลายปี มีการศึกษาพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วย chronic ITP ไป 5 ปี ร้อยละ 52 จะสามารถหายเองได้สมบูรณ์ ผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 10 ปี จะมีโอกาสหายมากกว่าผู้ป่วยเด็กโต³

ยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ (immunosuppressive drugs)

ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆที่ใช้บ่อยในผู้ป่วย chronic ITP คือ azathioprine, mycophenolate mofetil, 6-mercaptopurine (6-MP), cyclosporine และ dapsone ซึ่งมีทั้งการใช้ยาชนิดเดียวและใช้ยาร่วมกันหลายชนิด³ ส่วนใหญ่นิยมใช้ยา dapsone โดยมีการศึกษาแบบ retrospective พบว่า ร้อยละ 50 ผู้ป่วยเด็ก chronic ITP ตอบสนองต่อยาดี แต่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาได้บ่อย เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis)

การตัดม้าม (splenectomy)

ปัจจุบันจะพิจารณารักษาผู้ป่วย ITP ในเด็กเฉพาะในผู้ป่วยรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา และ/หรือมีเลือดออกที่รุนแรง และเกิดขึ้นบ่อยๆ โดยควรมีอายุมากกว่า 5 ปี ถึงแม้การตัดม้ามในผู้ป่วย ITP ในเด็กจะสามารถช่วยเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดและลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้ร้อยละ 60-80²¹ แต่หลังตัดม้ามผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงจากเชื้อ encapsulated organisms เช่น pneumococcus, *H. influenza* และ meningococcus มากขึ้น ปัจจุบันจึงไม่ค่อยนิยม

ก่อนตัดม้ามควรประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียด และหาสาเหตุการเกิดโรค ITP (secondary cause) ให้ผู้ป่วยอีกครั้ง รวมทั้งควรตรวจไขกระดูกเพื่อยืนยันว่าไขกระดูกของผู้ป่วยยังทำงานได้ปกติ ผู้ป่วยควรได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อ pneumococcus และ *H. influenza* ก่อนการตัดม้าม 2 สัปดาห์ ร่วมกับรับประทาน penicillin prophylaxis

laxis 125-250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งหลังการตัดม้าม นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) ในช่องท้องเพื่อหา accessory spleen ก่อนการตัดม้าม และแนะนำเลือกใช้วิธีการผ่าตัดด้วยวิธีการส่องกล้อง (laparoscopic splenectomy)

หลังตัดม้ามผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น 1.5 เท่า ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามระดับเกล็ดเลือดไปเรื่อย ๆ จนกว่าจะสามารถหยุดการรักษาด้วยยาอื่น ๆ ได้ หลังจากนั้นแนะนำให้ติดตามระดับเกล็ดเลือดปีละ 1 ครั้ง³

การรักษา chronic refractory ITP

ผู้ป่วยเด็ก chronic ITP ที่ยังมีปัญหาเลือดออกบ่อย ๆ หลังจากการตัดม้าม พบได้ประมาณร้อยละ 25-30 ของผู้ป่วยเด็ก chronic ITP แนะนำให้รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยา rituximab ขนาด 375 มิลลิกรัม/ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะมีโอกาส remission ได้ร้อยละ 30 การตอบสนองจะลดลงเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 2-5 ปี⁹ ปัจจุบันข้อมูลในการรักษา chronic refractory ITP ในเด็กยังมีน้อยมาก มีผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่า การให้ยาหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy) ในขนาดต่ำ ๆ อาจช่วยให้คงระดับเกล็ดเลือดไว้ได้ และจะช่วยลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งขนาดสูง

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรค ITP (health-related quality of life in ITP)

จากแนวทางการรักษาโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (ITP) ใหม่⁸⁻¹⁰ ได้ให้ความสำคัญเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรค ITP มากขึ้น โดยแพทย์ผู้รักษาควรตัดสินใจร่วมกับตัวผู้ป่วยและครอบครัวในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม²² และให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. ดารินทร์ ซอไสตติกุล. Immune Thrombocytopenia. ใน: ดารินทร์ ซอไสตติกุล บรรณาธิการ. Pediatric Hematology. นนทบุรี: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2562. หน้า 71-81
2. D’Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35: 1-13.
3. ดารินทร์ ซอไสตติกุล, ชลธิศ ศรีชุมพวง. การรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในเด็ก. ใน: ดารินทร์ ซอไสตติกุล บรรณาธิการ. Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology. กรุงเทพมหานคร: ทีเอสเอ็นเตอร์พรีนซ์; 2564. หน้า 32-54

4. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-96.
5. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017; 6: 16.
6. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, et al. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009; 146: 585-96.
7. Neunert CE, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 457-64.
8. Proven D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3780-17.
9. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในเด็ก (Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in children) ร่วมจัดทำโดยคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Immune Thrombocytopenia ในเด็ก สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย พ.ศ.2562
10. Neunert C, Terrell D, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3829-66.
11. Handin RI, Stossel TP. Effect of corticosteroid therapy on the phagocytosis of antibody-coated platelets by human leukocytes. *Blood* 1978; 51: 771-9.
12. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122-5.
13. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisolone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 355-61.
14. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989; 320: 974-80.
15. Crow AR, Song S, Semple JW, et al. IVIG inhibits reticuloendothelial system function and ameliorates murine passive-immune thrombocytopenia independent of anti-idiotypic reactivity. *Br J Haematol* 2001; 115: 679-86.
16. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989-95.
17. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Elthrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomized, multicenter, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 386: 1649-58.
18. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, et al. Elthrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomized, multicenter, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315-25.

19. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388: 45-54.
20. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003; 143: 302-7.
21. Wood JH, Patrick DA, Hays T, Ziegler MM. Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenia purpura. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 140-4.
22. ดาร์รินทร์ ซอส์ตติกุล. New guideline for childhood immune thrombocytopenia. ใน: สามารถ ภคกษมา, กมล เผือกเพชร, ปิติ เตชะวีจิตร, ปิยะ รุจกิจยานนท์ บรรณาธิการ. *พิมพ์ครั้งที่ 4. Intensive Review in Pediatric Hematology/Oncology.* กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์; 2563. หน้า 81-8.

