

บทความพิเศษ

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Current Concepts

วันชัย วะชิวนาวิน

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) เป็นโรคอโตอิมมูน (autoimmune disease) ที่ร่างกายสร้างอโตแอนติบอดี (autoantibody) ต่อเกร็ดเลือด ทำให้เกร็ดเลือดเหล่านี้ถูกจับกินโดยเซลล์ใน reticuloendothelial system ITP จัดอยู่ในกลุ่มอาการ autoimmune thrombocytopenia ผู้เชี่ยวชาญบางคนนิยมเรียกโรคนี้ว่า autoimmune thrombocytopenic purpura (AITP หรือ ATP)¹ ในคำจำกัดความที่แคบลงมานั้น คำว่า idiopathic thrombocytopenic purpura หมายถึง primary autoimmune thrombocytopenia หรือเป็น autoimmune thrombocytopenia ที่ไม่พบว่ามีโรคซึ่งเป็นสาเหตุหรือมีโรคที่เกิดร่วมด้วย คำว่า “idiopathic” จึงมีความหมายว่าไม่ทราบสาเหตุหรือสมมุติฐานของการเกิดภาวะอโตอิมมูนต่อเกร็ดเลือด บางคนเรียกโรคนี้ว่า immune thrombocytopenic purpura และใช้คำย่อว่า ITP เช่นเดียวกัน²

ความรู้เรื่องโรค ITP มีปรากฏอย่างกว้างขวางในตำราและบทความ review article ต่างๆ³⁻⁵ ดังนั้นในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะความรู้ ความเข้าใจที่เพิ่มขึ้นในปัจจุบันสำหรับโรคนี้ในบางประเด็น ได้แก่ พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) การวินิจฉัย และการรักษา โดยจะเน้นที่ chronic ITP

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 1 ธันวาคม 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 10 ธันวาคม 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.นพ. วันชัย วะชิวนาวิน สาขาวิชาโลหิตวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล 2 ถนนพหลโยธิน
เขตบางกอกน้อย กทม. 10700

การแบ่งชนิด (classification)

ดังได้กล่าวในข้างต้น ITP จัดอยู่กลุ่มโรค autoimmune thrombocytopenia โดยไม่พบว่ามีโรคที่เป็นสาเหตุหรือโรคที่เกิดร่วม (ตารางที่ 1) ส่วน secondary autoimmune thrombocytopenia มีสาเหตุหลายอย่างที่พบได้บ่อยคือ systemic lupus erythematosus (SLE), lymphoproliferative disorder, โรคติดเชื้อต่างๆ รวมทั้งโรคติดเชื้อ HIV ยาบางชนิดเช่น quinine และ quinidine เป็นต้น โดยที่มักจะพบว่าโรคเหล่านี้มี

ตารางที่ 1 การแบ่งชนิด (classification) autoimmune thrombocytopenia

ชนิด	โรค
Primary	Idiopathic thrombocytopenic purpura
	acute
	chronic
Secondary	SLE and related disorders
	Lymphoproliferative disorders
	โรคติดเชื้อ HIV
	โรคติดเชื้ออื่น
	Agammaglobulinemia,
	Immunodeficiency
	Hodgkin's disease
	Malignancy อื่น
	Inflammatory bowel disease
	Chronic active hepatitis
	ยา เช่น quinine, quinidine, gold

การเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกันซึ่งส่งเสริมการเกิดภาวะออโตอิมมูน เช่น SLE, lymphoproliferative disorder เป็นต้น ในขณะที่ autoimmune thrombocytopenia จากยาหรือโรคติดเชื้อบางชนิดนั้น ออโตแอนติบอดีจะจับกับแอนติเจนเชิงซ้อนที่เป็น platelet glycoproteins และ แอนติเจนที่ดูดซับ (adsorb) ที่ผิวของเกร็ดเลือด หรือเกิดจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ platelet glycoproteins เนื่องจากมีแอนติเจนแปลกปลอมมาจับอยู่^{6,7}

ปัญหาหรือลักษณะทางคลินิกของเกร็ดเลือดต่ำใน secondary autoimmune thrombocytopenia อาจเกิดขึ้นพร้อมกับลักษณะทางคลินิกอื่น (ของโรคที่เป็นสาเหตุ) หรืออาจจะเกิดขึ้นนำมาก่อนหน้าในเวลาเป็นเดือนหรือเป็นปี ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจนได้แก่ SLE ซึ่งพบว่ามีประมาณ 3-16% ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยเรื่อง autoimmune thrombocytopenia ก่อนที่จะพบลักษณะทางคลินิกอื่นของ SLE⁸ จากการติดตามผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น ITP ที่สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล จำนวน 341 ราย พบว่า 18 ราย (5.3%) กลายเป็น SLE ในภายหลัง ซึ่งระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคทั้งสองอยู่ระหว่าง 1-18 ปี

ในประเทศที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อ HIV เช่น ประเทศไทย HIV-associated thrombocytopenia หรือบางคนเรียก HIV-associated ITP เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของ secondary autoimmune thrombocytopenia ตลอดจนเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะเกร็ดเลือดต่ำที่เกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อ HIV ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้โดยกลไกต่างๆ กัน พบว่าอุบัติการณ์ของเกร็ดเลือดต่ำโดยที่เม็ดเลือดอื่นปกติ (isolated thrombocytopenia) ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV อยู่ระหว่าง 5-37%^{9,10} ลักษณะทางคลินิกของ HIV-associated thrombocytopenia แยกได้ยากจาก ITP แม้ว่าปัญหาเลือดออกในผู้ป่วย HIV-associated thrombocytopenia มักจะไม่รุนแรง บางครั้งปัญหาเกร็ดเลือดต่ำอาจจะหายไปได้เอง⁹ ปัญหา

เกร็ดเลือดต่ำที่เกิดขึ้นไม่สัมพันธ์กับการดำเนินของโรคไปเป็น AIDS ในด้านพยาธิสรีรวิทยาของ HIV associated thrombocytopenia นั้นค่อนข้างซับซ้อน การศึกษาอายุของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยดังกล่าว พบว่าสั้นกว่าปกติคล้ายกับที่พบใน ITP และพบแอนติบอดีต่อ HIV antigen เช่น gp 160/120 ที่ cross-react กับ epitope ของ GPIIb/IIIa บนผนังเกร็ดเลือด¹¹

ใน primary autoimmune thrombocytopenia หรือ ITP การดำเนินของโรคหรือ natural history อาจแบ่งออกได้เป็น acute childhood ITP และ chronic ITP (ตารางที่ 2) ในขณะที่ acute childhood ITP มักจะพบในเด็กโดยเฉพาะวัย 2-6 ปี ไม่มีความแตกต่างในอุบัติการณ์ระหว่างเพศ และมีโอกาสหายขาดได้มาก chronic ITP พบในหญิงมากกว่าชาย โดยพบได้บ่อยในวัยเจริญพันธุ์ (อายุ 15-40 ปี) มีโอกาสหายขาดได้น้อย ในขณะที่ chronic ITP เกิดขึ้นได้เองโดยไม่มีโรคหรือความเจ็บป่วยนำมาก่อน acute childhood ITP มักจะเกิดตามหลังโรคติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนโดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัสนำมาก่อน ประมาณ 2-3 สัปดาห์

ตารางที่ 2 ลักษณะ (characteristics) และการดำเนินโรค ITP

Acute childhood ITP	Chronic ITP
อายุที่พบบ่อย 2-6 ปี	อายุที่พบบ่อย 15-40 ปี
ชาย:หญิง = 1:1	ชาย : หญิง = 1:2-4
การเกิดโรค (onset) เฉียบพลัน	การเกิดโรคค่อยเป็นค่อยไป
มีโรคติดเชื้อนำมาก่อน	มักไม่มีความเจ็บป่วยนำมาก่อน
หายขาดได้ง่าย	เป็นเรื้อรังไม่ค่อยหายขาด
(>80% ของผู้ป่วย)	.

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดง ได้แก่ ปัญหาเลือดออกง่าย จะขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดมากกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. มักจะไม่มีปัญหา

เลือดออก จัดอยู่ในกลุ่ม asymptomatic ITP ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมาพบแพทย์เมื่อตรวจเลือดในการตรวจเช็คสุขภาพแล้วพบว่าเกร็ดเลือดต่ำ หรือพบจากการตรวจเลือดก่อนทำหัตถการบางอย่าง เช่นการผ่าตัด ซึ่งในกรณีหลังนี้ ถ้าแพทย์ไม่ได้ให้ความสนใจกับรายงานของการตรวจเลือดว่ามีเกร็ดเลือดต่ำเล็กน้อยนี้ อาจจะประสบปัญหาเลือดออกผิดปกติระหว่างหรือภายหลังการทำหัตถการนั้น

ผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดระหว่าง 20,000-50,000 ตัว/ลบ.มม. อาจจะมีปัญหาจ้ำเลือด (ecchymoses) ตามตัว เวลาถูกระเบียบกระแทก หรือบางครั้งเกิดขึ้นโดยไม่ได้สังเกตว่าถูกระเบียบกระแทกหรือไม่ ในผู้ป่วยหญิงอาจมีประจำเดือนมากและนานกว่าปกติ ซึ่งถ้าเกิดอยู่บ่อยครั้ง จะทำให้เกิดโลหิตจางจากการเสียเลือด (ขาดธาตุเหล็ก) ถ้าเกร็ดเลือดต่ำกว่า 20,000 ตัว/ลบ.มม. ผู้ป่วยจะมีปัญหาเลือดออกตามผิวหนัง ได้แก่จุดเลือด (petechiae) และจ้ำเลือดตามตัว จุดเลือดออกมักจะเกิดที่ dependent areas เช่นที่ขามากกว่าบริเวณอื่น เนื่องจากความดันในหลอดเลือดฝอย (capillary pressure) จะสูงกว่าบริเวณอื่น นอกจากนี้ผู้ป่วยมีแนวโน้มจะเกิดปัญหาเลือดออกจากเยื่อต่างๆ เช่น จมูก ในปาก ทางเดินอาหาร และที่พบบ่อยคือประจำเดือนออกมามาก ในกรณีที่เกร็ดเลือดต่ำมาก (น้อยกว่า 10,000 ตัว/ลบ.มม.) ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกที่อันตราย ได้แก่เลือดออกจากเยื่อเป็นปริมาณมาก ตลอดจนจนเลือดออกภายในกระโหลกศีรษะ ซึ่งเป็นสาเหตุตายที่สำคัญในผู้ป่วย ITP แม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกภายในกระโหลกศีรษะจะน้อยมาก (ไม่เกิน 1% ของผู้ป่วย ITP)¹² ลักษณะของเลือดออกที่ผิวหนังในผู้ป่วยที่เกร็ดเลือดต่ำมากมักจะเป็นจุดขนาดใหญ่กว่า petechiae โดยทั่วไป มีสีแดงสดเรียกว่า fresh purpura หรือ wet purpura (ในกรณีที่มียาเลือดออกจากเยื่อร่วมด้วย) ซึ่งอาการแสดงดังกล่าวเป็นเครื่องชี้บ่งถึงความรุนแรงและเป็นสัญญาณเตือนถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากปัญหา

เกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งแพทย์ทั่วไปควรที่จะรู้จักและพร้อมที่จะให้การรักษาให้ระดับเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นโดยเร็ว

พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

Antiplatelet antibodies จากการศึกษารายงานของ Harrington ในปี พ.ศ. 2494 (ค.ศ. 1951)¹³ รวมกับการศึกษาต่อมาแสดงให้เห็นว่าในเลือดของผู้ป่วย ITP ส่วนใหญ่มี antiplatelet หรือ ITP factor พบว่า antiplatelet factor นี้ส่วนใหญ่เป็น IgG และอยู่ทั้งที่ในพลาสมา (plasma) และที่ตัวเกร็ดเลือด มีหลักฐานต่อมาแสดงว่า antiplatelet factor นี้มีคุณสมบัติเป็นแอนติบอดีหรือออโตแอนติบอดี (autoantibody) ต่อแอนติเจนของเกร็ดเลือด¹⁴

ได้มีการพัฒนาการตรวจหาแอนติบอดีต่อเกร็ดเลือด ซึ่งวิธีการตรวจที่ผ่านมาจะเป็นการวัด immunoglobulin ที่เกร็ดเลือด หรือ platelet associated immunoglobulin (PAIg) พบว่าประมาณ 90% ของผู้ป่วย ITP มี IgG ที่เกร็ดเลือด (platelet-associated IgG - PAIgG) มากกว่าคนปกติ¹⁵ มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ผกผัน (inversed correlation) ระหว่าง PAIgG และจำนวนเกร็ดเลือด¹⁶ นอกจากนี้เกร็ดเลือดของผู้ป่วยบางรายจะมี platelet-associated IgA, IgM, complement เพิ่มขึ้นด้วย^{16,17} อย่างไรก็ตามการแปลผลการตรวจค้นดังกล่าวโดยเฉพาะสำหรับ PAIgG ใน ITP ควรกระทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจาก

1. IgG ที่เกร็ดเลือดปกติ อาจจะอยู่ที่ผิวเกร็ดเลือดหรืออยู่ภายในเซลล์ ในส่วนหลังมักอยู่ที่ α -granule, มีมากกว่าที่ผิวถึง 20 เท่า และมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นหรือปริมาณของ IgG ในซีรัม นอกจากนี้ในระหว่างการตรวจอาจมีการปล่อย IgG ส่วนในเซลล์มาที่ผิวเซลล์ โดยเฉพาะในภาวะที่มีการกระตุ้นเกร็ดเลือดสภาวะต่างๆ เหล่านี้มักจะทำให้ตรวจพบ PAIgG ได้สูงกว่าความเป็นจริง โดยพบว่าเกร็ดเลือดของผู้ป่วยที่มีปัญหาเกร็ดเลือดต่ำที่ไม่ได้เกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน

ราย อาจจะมี PAIgG สูงกว่าปกติ¹⁸

2. IgG ที่เพิ่มขึ้นที่ผิวเกร็ดเลือด อาจจะเป็นผลมาจากการสะสมของ immune complex หรือการสะสมของ IgG จากซีรัมแบบไม่จำเพาะที่ Fc receptor ของเกร็ดเลือด^{19,20}

นอกจาก PAIgG, มีหลักฐานว่า IgG ที่ megakaryocyte (megakaryocyte-associated IgG, MAIgG) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย ITP การศึกษาที่วัด PAIgG และ MAIgG พร้อมกันในผู้ป่วย ITP จำนวน 30 ราย²¹ สามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่ม

กลุ่ม 1 PAIgG < 200 ng/10⁷ platelets;

MAIgG < 150 ng/10⁵ megakaryocytes

กลุ่ม 2 PAIgG > 200 ng/10⁷ platelets;

MAIgG > 150 ng/10⁵ megakaryocytes

กลุ่ม 3 PAIgG < 200 ng/10⁷ platelets;

MAIgG > 150 ng/10⁵ megakaryocytes

พบว่ากลุ่ม 1 และกลุ่ม 3 มีการดำเนินโรค โดยเฉพาะการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าในกลุ่มที่ 2 นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการตัดม้าม ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว จะมี MAIgG กลับมาสู่ระดับปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะมี MAIgG สูงอยู่ตลอด ควรจะมีการศึกษาในทำนองนี้เพิ่มเติม โดยเฉพาะในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นก่อนที่จะสรุปว่าการตรวจวัดดังกล่าวมีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย ITP

แอนติเจนที่จำเพาะ ได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจพิเศษที่มีความไวและความจำเพาะที่สามารถตรวจหาแอนติบอดีต่อเกร็ดเลือด (phase 3 assays) เช่น immunoblot, radioimmunoprecipitation, antigen capture assays เป็นต้น โดยวิธีเหล่านี้ทำให้สามารถศึกษาแอนติเจนที่มีความจำเพาะต่ออโตแอนติบอดีใน ITP^{22,23} พบว่าแอนติเจนเหล่านี้ซึ่งเป็น glycoproteins ที่พบบ่อยได้แก่ GP IIb/IIIa (16.7-83.3%), GP Ib-IX (13.3-83%), GP Ib (3.3-47.1%), GP IIIa (21.6-

33.3%) และที่พบน้อยกว่าคือ GP Ia-IIa, GP IV และ GP V ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอโตแอนติบอดีที่มีความจำเพาะสำหรับ GP 2 ชนิดขึ้นไป จนถึงปัจจุบันยังไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการพบแอนติเจนที่จำเพาะต่ออโตแอนติบอดีและความสำคัญในพยากรณ์วิทยาของโรค ITP ยกเว้นการเชื่อมโยงกับหน้าที่ของเกร็ดเลือดที่ผิดปกติในผู้ป่วยบางราย (ดูในตอนต่อไป)

บทบาทของม้าม ม้ามมีบทบาทสำคัญทั้งในด้านการกิน (phagocytosis) เกร็ดเลือดที่มีแอนติบอดีจับอยู่ ตลอดจนเป็นแหล่งของการสร้างอโตแอนติบอดี โดยพบว่าภายหลังการตัดม้าม ระดับของแอนติบอดีต่อเกร็ดเลือดในซีรัมของผู้ป่วย ITP จะลดลง²⁴ อย่างไรก็ตาม ภายหลังการตัดม้าม หน้าที่ของ ดังกล่าวอาจจะถูกทดแทนโดยเนื้อเยื่อในระบบ reticuloendothelial และ lymphoid tissues อื่น ซึ่งเป็นสาเหตุที่โรคไม่หายขาดในผู้ป่วยบางราย แม้จะตัดม้ามไปแล้ว

Platelet kinetics การศึกษาอายุของเกร็ดเลือด (platelet survival) อัตราการสร้างเกร็ดเลือด (platelet turnover) และตำแหน่งที่มีการทำลายเกร็ดเลือด ทำได้โดยการติดสลากเกร็ดเลือดของผู้ป่วย (autologous platelet) ด้วยสารกัมมันตรังสี ได้แก่ ⁵¹Cr หรือ ¹¹¹In เป็นต้น ข้อมูลที่สรุปได้จากการศึกษาดังกล่าวในผู้ป่วย ITP มีดังนี้

1. อายุของเกร็ดเลือด ในผู้ป่วย ITP สั้นกว่าในคนปกติ²⁵ โดยอายุของเกร็ดเลือดมีความสัมพันธ์ในทางเดียวกับจำนวนเกร็ดเลือด (platelet count) และสัมพันธ์ผกผันกับ PAIgG²⁶

2. Platelet turnover ซึ่งวัดโดยอัตราการสร้างเกร็ดเลือด (platelet production rate) มีความหลากหลายตั้งแต่อย่างน้อยจนถึงมาก^{26,27} โดยจากการศึกษาในผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา พบว่า 41% และ 53% ของผู้ป่วย ITP มี platelet turnover ลดลงและปกติตามลำดับ มีเพียง 6% เท่านั้นที่เพิ่มขึ้น ภายหลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยบางรายมี platelet turnover เพิ่มขึ้น²⁷ นอก

จากนี้พบความสัมพันธ์ในทางผกผันระหว่าง platelet turnover และ PAIgG จากข้อมูลเหล่านี้แสดงว่าในผู้ป่วย ITP ส่วนใหญ่มีภาวะ ineffective thrombopoiesis เกิดขึ้น และแอนติบอดีมีบทบาทในการทำให้การผลิตเกร็ดเลือดได้น้อยกว่าที่ควรจะเป็น โดยแอนติบอดีดังกล่าวอาจจับที่แอนติเจนบน megakaryocytes ซึ่งแอนติเจนนี้อาจจะเป็นแอนติเจนร่วม (common antigen) ที่พบบนผิวเกร็ดเลือด

3. ตำแหน่งที่มีการทำลายเกร็ดเลือด โดยการศึกษาดังกล่าวข้างต้นร่วมกับ body surface imaging พบว่าม้ามเป็นอวัยวะสำคัญในการทำลายเกร็ดเลือด²⁶ โดยพบว่าแหล่งใหญ่ของการทำลายเกร็ดเลือดใน 77-81% และ 10-12% ของผู้ป่วย ITP อยู่ที่ม้ามและตับตามลำดับ และ 12-13% ของผู้ป่วยมีการทำลายเกร็ดเลือดทั้งที่ตับและม้าม การศึกษาที่แสดงตำแหน่งที่มีการทำลายเกร็ดเลือดอาจช่วยชี้แนะการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการตัดม้าม

ขนาดของเกร็ดเลือด (platelet size) เมื่อตรวจเลือดในผู้ป่วย ITP โดยการดูสเมียร์เลือดหรือในปัจจุบันโดยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ (automated counter) จะพบเกร็ดเลือดตัวโต (large platelets หรือ megathrombocytes) ในการตรวจโดยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ จะพบการเลื่อนของกราฟแสดงการกระจายของปริมาตรเกร็ดเลือด (platelet volume distribution curve) ไปทางขวา การพบเกร็ดเลือดตัวโตเป็นการแสดงถึงความพยายามของไขกระดูกในการเร่งการผลิตเกร็ดเลือด โดยมีการเพิ่มภาวะ megakaryopoiesis มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ในทางผกผัน (inverse relationship) ระหว่างขนาดของเกร็ดเลือดกับจำนวนเกร็ดเลือดและอายุของเกร็ดเลือด²⁸

หน้าที่ของเกร็ดเลือด (platelet function) จากประสบการณ์ของผู้ที่ดูแลผู้ป่วย ITP และจากบางรายงาน²⁹ พบผู้ป่วย ITP บางรายที่ยังมีพลาสมาเลือดออก (แม้จะไม่รุนแรง) ในขณะที่จำนวนเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นหรือ

เป็นปกติ ทำให้เชื่อกันว่าหน้าที่ของเกร็ดเลือดของผู้ป่วย ITP น่าจะมีความผิดปกติ ซึ่งมีข้อมูลบางประการที่สนับสนุนได้แก่

- มีการศึกษาที่แสดงว่า แอนติบอดีต่อเกร็ดเลือด ทำให้หน้าที่ของ cyclooxygenase มีความผิดปกติ มีผลทำให้เกิดการลดลงของ thromboxane A₂ (TXA₂)

- เนื่องจากแอนติบอดีใน ITP มีความจำเพาะต่อ GP IIb/IIIa และ GP Ib/IX ซึ่ง GP ทั้งสองนี้เกี่ยวข้องกับหน้าที่เกร็ดเลือดในด้าน aggregation และ adhesion ตามลำดับ ซึ่งตรงกับการศึกษาหน้าที่เกร็ดเลือดของผู้ป่วย ITP ที่พบว่ามีความผิดปกติในด้าน aggregation การปลดปล่อย ATP และ adhesion กับ collagen และ subendothelial matrix

การวินิจฉัย

เกณฑ์ (criteria) ในการวินิจฉัยประกอบด้วย

1. Isolated thrombocytopenia
2. หลักฐานที่แสดงว่าเกร็ดเลือดต่ำ เกิดจากการทำลายเกร็ดเลือด ได้แก่ การที่พบว่า megakaryocytes มีจำนวนปกติหรือเพิ่มขึ้นในไขกระดูก พบ megakaryocytes ตัวอ่อนเพิ่มขึ้น การพบเกร็ดเลือดตัวโตเป็นหลักฐานทางอ้อมประการหนึ่งของเกณฑ์ข้อนี้
3. ตรวจไม่พบว่ามีม้ามโต ภาวะเกร็ดเลือดต่ำที่มีม้ามโตมักจะเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ ITP หรือม้ามโตนั้นเกิดจากโรคที่เกิดร่วม (associated disease)
4. วินิจฉัยแยกจากสาเหตุอื่นของเกร็ดเลือดต่ำได้แก่

- SLE
- โรคข้อต่อภูมิคุ้มกันอื่น เช่น rheumatoid arthritis, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease เป็นต้น
- Lymphoproliferative disorders ได้แก่ lymphoma, chronic lymphocytic leukemia

● โรคของไขกระดูก ได้แก่ myelodysplastic syndrome, amegakaryocytic thrombocytopenia

● ยา แอลกอฮอล์ เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งอาจจะพลาดได้ง่าย ถ้าซักประวัติไม่ดีพอ

5. การตรวจพบแอนติบอดีจำเพาะต่อเกร็ดเลือด

ในทางปฏิบัติ การดำเนินการวินิจฉัย อาจทำได้ครบทุกเกณฑ์ โดยเฉพาะในข้อ 5 ซึ่งต้องอาศัยห้องปฏิบัติการซึ่งมีผู้ที่มีความชำนาญ ไม่สามารถทำได้ในโรงพยาบาลหรือสถานพยาบาลทุกแห่งที่ดูแลรักษาผู้ป่วย ITP

แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการกล่าวถึงโดยกลุ่มแพทย์ที่มาร่วมประชุมเพื่อเผยแพร่แนวทาง (guideline) ในการดูแลรักษาผู้ป่วย ITP ของสมาคมโลหิตวิทยาอเมริกัน ว่าไม่มีความจำเป็นต้องเจาะตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration) ในผู้ป่วยทุกรายหรือการตรวจดังกล่าวควรให้เป็นการตรวจเพิ่มเติมเท่านั้น³⁰ แต่ผู้เขียนมีความเห็นว่า การเจาะตรวจไขกระดูกเป็นสิ่งจำเป็นในขบวนการวินิจฉัยโรค chronic ITP ทั้งนี้เพื่อวินิจฉัยแยกโรคจากโรคที่มีลักษณะทางคลินิกคล้าย ITP แต่รักษาต่างกัน เช่น amegakaryocytic thrombocytopenia, myelodysplastic syndrome สำหรับการวินิจฉัย acute childhood ITP ซึ่งเกิดขึ้นในเด็กเล็ก อาจจะยกเว้นการเจาะไขกระดูกได้

ขั้นตอนสำคัญในการวินิจฉัย ITP คือการวินิจฉัยแยกจากสาเหตุอื่นของภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งบางครั้งต้องการการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างเพิ่มเติม เช่น การตรวจหาแอนติบอดีชนิดต่างๆ anti HIV และ lupus anticoagulant เป็นต้น แต่ในความผิดปกติทางภาวะ ประวัติเป็นข้อมูลสำคัญในการวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากยาหรือแอลกอฮอล์ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้หลายรายได้รับการวินิจฉัย และรักษาผิดว่าเป็น ITP

ผู้เชี่ยวชาญบางท่านได้ให้เกณฑ์การวินิจฉัยเพิ่ม¹

ได้แก่

● ภาวะเกร็ดเลือดต่ำที่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) การตัดม้าม หรือ intravenous immunoglobulin (IVIg)

● มารดาที่เกร็ดเลือดต่ำและให้กำเนิดบุตรที่มีเกร็ดเลือดต่ำ

ในทางปฏิบัติเกณฑ์เหล่านี้จะช่วยในการวินิจฉัยสำหรับผู้ป่วยบางราย

การรักษา

เช่นเดียวกับโรคอโตอิมมูนส่วนใหญ่ chronic ITP เป็นโรคที่รักษาไม่หายขาด การรักษาที่มีอยู่มุ่งไปที่ลดการทำลายของเกร็ดเลือด รวมทั้งลดการสร้างแอนติบอดีต่อเกร็ดเลือด ซึ่งการรักษาเหล่านี้เป็นการรักษาที่มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง³¹ จุดประสงค์ของการรักษาในปัจจุบันคือการรักษาให้เกร็ดเลือดอยู่ในระดับที่ปลอดภัยจากปัญหาเลือดออก ระดับเกร็ดเลือดที่ควรเริ่มให้การรักษาคือ 50,000 ตัว/ลบ.มม. ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเริ่มรักษาเมื่อระดับเกร็ดเลือดต่ำกว่า 30,000 ตัว/ลบ.มม.³² ผู้เขียนมีความเห็นวาระดับที่ต่ำกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. น่าจะเป็นระดับที่สมควรเริ่มให้การรักษา เพื่อความปลอดภัยจากปัญหาเลือดออกรุนแรงในกรณีอุบัติเหตุหรือภัยอันตรายโดยไม่คาดคิดมาก่อน

แม้ว่าในปัจจุบันจะมีวิธีการรักษา ITP อยู่หลายชนิด แต่รายงานส่วนใหญ่ที่แสดงผลของการรักษาโดยวิธีต่างๆ เป็นการศึกษา retrospective และขาดข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบหรือมีกลุ่มคอนโทรล (control group) รายงานเบื้องต้นของการรักษาบางชนิดแสดงผลดี แต่การศึกษากลุ่มอื่นมักจะไม่นิยมนำผลดังกล่าว นอกจากนั้นการเลือกวิธีการรักษาจะแตกต่างกันตามเศรษฐฐานะและค่าใช้จ่ายในการรักษา ซึ่งจะแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น ในประเทศไทยค่าใช้จ่ายของการใช้ intravenous immunoglobulin (IVIg) จะสูงกว่าการตัดม้าม แต่ในสหรัฐอเมริกาอาจจะมีค่าใช้จ่ายใกล้เคียงกันหรือค่าใช้จ่ายในการ

ตัดม้ามอาจจะสูงกว่า IVIg

First line therapy ประกอบด้วย

● **คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)** เป็นการรักษาแรกซึ่งเป็นที่ยอมรับทั่วไป ขนาดที่ใช้โดยทั่วไปคือ 1-1.5 มก./กก./วัน เริ่มลดขนาดของยาเมื่อจำนวนเกร็ดเลือดเข้าสู่ระดับปกติ (100,000 ตัว/ลบ.มม.) ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ เพื่อหลีกเลี่ยงการเป็นกลับของโรค (เกร็ดเลือดต่ำลงอีก) ไม่ควรลดยาเร็วกว่า 10 มก./สัปดาห์ ในขณะเดียวกันเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยา ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อการรักษา ไม่ควรให้ยาขนาดสูงอยู่นาน เช่น ให้ในขนาดเริ่มต้นเป็นเวลานานกว่า 4 สัปดาห์ แต่ควรพิจารณาการรักษาอื่นแทนหรือควบคู่ไปด้วย

มีรายงานของผลดีในการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์วิธีใหม่ คือให้ขนาดสูงในเวลาสั้น กล่าวคือกิน dexamethasone 40 มก./วัน เป็นเวลา 4 วันติดต่อกัน ซ้ำทุก 28 วัน ทั้งหมด 6 ชุด พบว่าผู้ป่วยทั้ง 10 รายตอบสนองต่อการรักษา โดยมีเกร็ดเลือดสูงกว่า 100,000 ตัว/ลบ.มม. เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนภายหลังชุดสุดท้าย³³ อย่างไรก็ตามควรรอผลของการศึกษาเพิ่มเติมในจำนวนผู้ป่วยที่มากกว่านี้ และเป็นการศึกษาแบบ prospective ก่อนจะนำมาใช้โดยทั่วไป

● **การตัดม้าม (splenectomy)** เป็นการรักษาที่นิยมใช้สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือผู้ป่วยที่มีการเป็นกลับภายหลังการลดขนาดของยาลง การตัดม้ามนับเป็นการรักษาที่มีอัตราการหายขาดสูงที่สุด โดยพบว่าประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการตัดม้าม จะตอบสนองดี โดยอาจจะมีการเลือดปกติหรือมีระดับเกร็ดเลือดที่ปลอดภัยจากปัญหาเลือดออกและไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น^{1,3,34} การตัดม้ามเป็นการรักษาที่วิธีหนึ่งในภาวะเลือดออกรุนแรงหรือมีภาวะถูกฉีกขาดจากปัญหาเลือดออกใน ITP³⁵ โดยเฉพาะในประเทศที่มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายในการใช้ IVIg ได้มีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่จะเป็นตัวทำนาย การตอบ

สนองต่อการตัดม้าม ซึ่งมีรายงานได้แก่ อายุของผู้ป่วย โดยพบว่าผู้ป่วยอายุน้อยจะตอบสนองดีกว่า (เนื่องจากตบจะเป็นอวัยวะสำคัญไปทำลายเกร็ดเลือดเมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้น)³⁶ การตอบสนองที่ดีมาก่อนต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดปานกลาง (0.6-1 มก./กก./วัน) ซึ่งแสดงว่าม้ามเป็นอวัยวะสำคัญในการทำลายเกร็ดเลือด การตอบสนองที่ดีต่อการรักษาที่สกัดกั้นการทำงานของระบบ reticuloendothelial (RE blockade) ได้แก่ IVIg³⁷ เป็นต้น อย่างไรก็ตามผลของการศึกษาเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการสนับสนุนด้วยการศึกษาในประชากรผู้ป่วยที่มากขึ้น ก่อนจะใช้เป็นข้อกำหนดว่าผู้ป่วยใดควรได้รับการตัดม้ามหรือไม่

ในระยะ 6-7 ปีมานี้ ได้มีรายงานของการรักษาที่ลดหน้าที่ของม้ามในการทำลายเกร็ดเลือด โดยหลีกเลี่ยงการตัดม้าม ได้แก่ การฉายรังสีที่ม้าม (splenic irradiation)³⁸ และการทำ splenic embolization³⁹ แม้ว่ารายงานเบื้องต้นแสดงถึงผลดีของการรักษาดังกล่าว แต่การรักษาเหล่านี้อาจจะจะมีผลข้างเคียงตามมา เช่นการฉายแสงที่ม้าม ทำให้เกิดพังผืดระหว่างม้ามกับเนื้อเยื่อรอบๆ ทำให้การตัดม้ามในเวลาต่อมา (ถ้าจำเป็น) ทำได้ด้วยความยากลำบาก การทำ embolization ทำให้เกิดไขปอดบริเวณม้าม คลื่นไส้ ดังนั้นการพิจารณาการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้นแทนการตัดม้าม ควรจะกระทำด้วยความรอบคอบและใช้ในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น สำหรับการตัดม้ามโดยการส่องกล้อง (laparoscopic splenectomy) เป็นวิธีที่เสี่ยงอันตราย โดยเฉพาะถ้าผู้ทำขาดความชำนาญ และเป็นวิธีที่อาจเสียโอกาสในการมองหา accessory spleen ซึ่งพบได้ประมาณ 11-44% ของผู้ป่วย⁴⁰

การรักษาอื่นที่อาจใช้เป็น first line therapy ได้แก่ การใช้ IVIg และ anti D ในผู้ป่วยที่เป็น Rh-positive เพื่อหลีกเลี่ยงการตัดม้าม เช่นในกรณีที่กำลังมีภาวะติดเชื้อมอยู่ พบว่าอัตราการตอบสนองประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย ข้อเสียของ IVIg คือราคาแพง และผลที่ได้

จะเป็นช่วงสั้น (ประมาณ 3-4 สัปดาห์)² สำหรับประสิทธิภาพของ anti D ไม่น่าจะดีไปกว่า IVIg และต้องการข้อมูลจากการศึกษาในประชากรผู้ป่วยมากขึ้น ข้อดีของ anti-D คือราคาถูกกว่า IVIg อาจจะสามารถใช้ได้หลายครั้งหรือเป็น maintenance therapy⁴¹

นอกจากนี้มีรายงานของการใช้ยากดภูมิ เช่น cyclophosphamide ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่ต้องต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ และไม่ได้ตัดม้าม พบว่า 10% ได้ผลดีมากโดยไม่ต้องใช้ยา maintenance และไม่มี relapse ภายหลังการติดตามอยู่ 16 เดือน 65% ได้ผลดีแต่ relapse ภายหลัง⁴²

Second line therapy เป็นการรักษาสําหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใน first line therapy ซึ่งผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวโดยเฉพาะไม่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์และการตัดม้าม จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องต่อการรักษา (refractory ITP) พบได้ประมาณ 25-30% ของผู้ป่วย ITP ทั้งหมด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้บางรายเท่านั้นที่มีปัญหาเลือดออกต่อเนื่องหรือออกมากจนต้องการการรักษาในกลุ่ม second line therapy โดยที่วิธีการรักษาเหล่านี้มักจะมีผลข้างเคียงหรือราคาแพง โดยอัตราการตอบสนองการรักษาอาจจะไม่มากนัก การพิจารณาใช้จึงควรกระทำด้วยความรอบคอบ การรักษาเหล่านี้ได้แก่

● **ยากดภูมิ (immunosuppressive agents)** ที่นิยมใช้ได้แก่ azathioprine และ cyclophosphamide กินในขนาด 1-1.5 มก./กก./วัน ให้ผลดีในประมาณ 50-60% ของผู้ป่วย^{1,43} ผลข้างเคียงที่สำคัญคือการกดไขกระดูก ผอมร่าง และใน cyclophosphamide ต้องระวัง hemorrhagic cystitis นอกจากการให้ยา กินต่อเนื่อง มีผู้ทดลองใช้ยา cyclophosphamide ขนาดสูง ในช่วงเวลาสั้นๆ (pulse cyclophosphamide)⁴⁴ โดยให้ยาครั้งละ 1-1.5 กรัม/ม² เข้าหลอดเลือดดำ ซ้ำได้ทุกเดือน เป็นเวลา 2-4 เดือน (2-4 ครั้ง) ได้ผล complete remission ถึง 65% partial remission 20%

มีผู้ป่วยบางส่วนเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงเพียง 1 ใน 20 ราย

● **Vinca alkaloids** ตัวที่ยังนิยมใช้ในปัจจุบันคือ vincristine เนื่องจากไม่ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ ขนาดที่นิยมใช้คือ 0.02 มก./กก. (ไม่เกิน 2 มก.) เข้าหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง ไม่เกิน 3 ครั้งติดต่อกัน ได้ผลโดยทำให้เกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 50-70% ของผู้ป่วย² ระดับของเกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นภายหลังเริ่มให้ยาไปประมาณ 5-10 วัน ซึ่งแสดงถึงการลดลงในหน้าที่ของแมโครฟาจ (macrophage function) เนื่องจากพิษของยา ภายหลังจากที่เซลล์ดังกล่าวกิน (phagocytosis) เกร็ดเลือดที่มียาจับอยู่ (drug platelet complex) โดยที่ vinca alkaloids จะจับกับ microtubule ของเกร็ดเลือด⁴⁵ นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังออกฤทธิ์กระตุ้น megakaryopoiesis ซึ่งจะช่วยเพิ่มการผลิตเกร็ดเลือด⁴⁶ ผลข้างเคียงที่สำคัญของ vincristine คือพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) โดยเฉพาะเส้นประสาทส่วนปลาย ทำให้เกิดอาการชา นอกจากนั้นรายอาจจะมีอาการปวดกราม (jaw pain) ผอมร่าง ท้องผูก ความรู้สึกไม่สบาย ตลอดจนเบื่ออาหาร ผู้ป่วยบางรายผลข้างเคียงดังกล่าวอาจจะรุนแรง การพิจารณาใช้ยาดังกล่าวใน ITP จึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบ

● **Danazol** เป็น anabolic hormone ที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อหลีกเลี่ยง virilizing effect ขนาดที่นิยมใช้ คือ 200-600 มก./วัน โดยลดขนาดลงเมื่อมีการตอบสนองรายงานแรกๆ ของการใช้ยาดังกล่าวแสดงถึงผลการตอบสนองดี (เกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 50%)⁴⁷ แต่การศึกษาต่อๆ มาไม่ยืนยันตัวเลขดังกล่าว^{48,49} จากประสบการณ์ที่สาขาวิชาโลหิตวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ผลการตอบสนองต่อยาดังกล่าวไม่เกิน 30% ผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ยาได้แก่ น้ำหนักเพิ่มขึ้น ขาดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อ เป็นตะคริว ปวดศีรษะ hirsutism มีสิว และส่วนน้อยอาจจะเกิดพิษต่อตับ

● **คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง หรือ pulse corti-**

costeroids ได้แก่ methyl prednisolone ขนาด 10-15 มก./กก. เข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง 3 วันติดต่อกัน เข้าได้ทุกเดือนเป็นเวลา 2-3 เดือน หรือ dexamethasone ขนาด 40 มก./วัน กิน 4 วันติดต่อกันทุกเดือนเป็นเวลา 3-6 เดือน ดังได้กล่าวใน first line therapy³³ จนถึงปัจจุบันยังต้องการการศึกษาในประชากรผู้ป่วยที่มากขึ้น เพื่อให้ทราบถึงผลของการรักษาด้วยวิธีนี้ แม้ว่าการใช้ pulse corticosteroids จะเป็นการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาดังกล่าวในระยะยาวนาน แต่ควรระวังผลข้างเคียงจากยาขนาดสูงเช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคติดเชื้อรุนแรง เป็นต้น

● การรักษาอื่น ได้แก่ combination chemotherapy⁵⁰, cyclosporin^{51,52} ซึ่งยังมีการใช้กันน้อย IVIg เหมาะสำหรับผู้ที่มีปัญหาเลือดออกรุนแรง แต่ราคาแพง และระยะเวลาที่ตอบสนองค่อนข้างสั้น ดังได้กล่าวใน first-line therapy

สำหรับ intravenous anti D ราคาถูกกว่า IVIg อาจจะเหมาะที่จะให้ระยะยาว แต่ผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้วจะมีการตอบสนองที่ไม่ดี

Colchicine เป็นยาที่มีเภสัชวิทยาคล้าย vinca alkaloids มีรายงานการใช้ยานี้ได้ผลการตอบสนอง 29%⁵³ การใช้ dapsone ให้การตอบสนอง 40-50%^{54,55} สำหรับ protein A immunoabsorption เป็นการรักษาที่ราคาแพงมาก และให้การตอบสนองเพียง 45%⁵⁶

การรักษาในภาวะฉุกเฉิน ปัญหาเลือดออกที่อาจจะเป็นอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วย ITP ได้แก่เลือดออกในสมอง เลือดออกรุนแรงเช่นจากเยื่อ หรือภายหลังการผ่าตัด การรักษาในภาวะเหล่านี้จะต้องเป็นการรักษาที่ทำให้ระดับเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยที่อาจจะต้องกระทำหลายแนวทางไปพร้อมๆ กัน ได้แก่

1. การให้เกร็ดเลือด แม้ว่าเกร็ดเลือดมักจะถูกทำลายไปอย่างรวดเร็วในผู้ป่วย ITP แต่การให้เกร็ดเลือดเป็นการประวิงเวลาหรือลดความรุนแรงของพยาธิสภาพ

ก่อนที่การรักษาอื่นจะได้ผล ซึ่งปริมาณที่ให้อย่างน้อย 6-8 ยูนิต

2. การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงเข้าหลอดเลือดดำ เช่น dexamethasone หรือ pulse methylprednisolone

3. การปิดกั้นการทำลายเกร็ดเลือดโดยระบบ reticuloendothelial ซึ่งอาจทำได้โดยทางยา ได้แก่ IVIg ขนาด 1 กรัม/กก. เข้าหลอดเลือดดำและเข้าได้อีกครั้งในวันต่อมา หรืออาจจะใช้การตัดม้าม (emergency splenectomy)³⁵ โดยทั่วไปการตัดม้ามจะให้ผลการตอบสนอง (การเพิ่มของจำนวนเกร็ดเลือด) รวดเร็วกว่า IVIg

เอกสารอ้างอิง

1. Karparkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Lancet 1997;349:1531-6.
2. Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. Semin Hematol 1998;35:36-51.
3. วันชัย วะชีวนาวิน. Idiopathic thrombocytopenic purpura. ใน : วิชาญ ประยูรวิวัฒน์, วิชาญ อติชาตการ, ถนนมศรี ศรีชัยกุล (บรรณาธิการ) ตำราโลหิตวิทยา (เล่ม 2) กรุงเทพฯ : เมดิคัลมีเดีย, 2540:299-326.
4. George JN, El-Harake M, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In : Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). Williams Hematology. New York : McGraw-Hill, 1995:1315-54.
5. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Hematol Oncol Clin North Am 1990;4:179-91.
6. Kelton JG. Autoimmune thrombocytopenia. In : Lowenberg B, Degos L, Willemze R (eds). Education Program Book : 27th Congress of the International Society of Hematology 1998:1-7.
7. Wang ZY, Shen ZX. Megakaryocytes and platelets in immune thrombocytopenic purpura. Bailliere's Clin Haematol 1997;10:89-107.
8. Rabinowitz Y, Dameshek W. Systemic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura: a review: a study of systemic lupus erythematosus

- occurring after 78 splenectomies for "idiopathic" thrombocytopenic purpura with a review of the pertinent literature. *Ann Intern Med* 1960;52:1-28.
9. Peltier JY, Lambin P, Doinel C, et al. Frequency and prognostic importance of thrombocytopenia in symptom-free HIV-infected individuals: A 5-year prospective study. *AIDS* 1991;5:381-4.
 10. Mientjes GHC, Van Ameijden EJC, Mulder JW, et al. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol* 1992;82:615-9.
 11. Bettiacb A, Fromont P, Lourache F, et al. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;80:102-9.
 12. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:179-92.
 13. Harrington W, Minnich V, Hollingsworth J, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10.
 14. Karparkin S, Siskind G. In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Blood* 1969;33:795-812.
 15. Shulman NR, Reid DM. Platelet immunology. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds). *Haemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia : JB Lippincott 1994: 414-68.
 16. George JN, Saucerman S. Platelet IgG, IgA, IgM and albumin: Correlation of platelet and plasma concentration in normal subjects and in patients with ITP or dysproteinemia. *Blood* 1988;72:362-5.
 17. Hotchkiss AJ, Lessinger CA, Smith ME et al. Evaluation by quantitative acid elution and radioimmune assay of multiple classes of immunoglobulin and serum albumin associated with platelets in ITP. *Blood* 1986;67:1126-31.
 18. George JN. Platelet immunoglobulin G: its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of α -granule proteins. *Blood* 1990; 76:859-70.
 19. Lurhuma A, Riccomi H, Masson P. The occurrence of circulating immune complexes and viral antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 1977;28:49-55.
 20. Kurputkin S, Xia J, Patel J, Thorbecke G. Serum platelet-reactive IgG of ATP patients is not F(ab'), mediated and a function of storage. *Blood* 1992;80: 3164-72.
 21. Nagasawa T, Hasegawa Y, Komeno T, et al. Simultaneous measurements of megakaryocyte-associated IgG (MAIgG) and platelet-associated IgG (PAIgG) in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1995;54:314-20.
 22. Hau M, Stackelberg D, Kutti J, Wadenvik H. Antibodies against platelet GP Ib-IX, GP IIb-IIIa and other platelet antigens in chronic ITP. *Eur J Haematol* 1995;55:307-14.
 23. Kokawa T, Nomura S, Yanabu M, Yasunaga K. Detection of platelet antigen for antiplatelet antibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura by flow cytometry, antigen capture ELISA and Immunoblotting : a comparative study. *Eur J Haematol* 1993;50:74-80.
 24. Dixon R, Rosse W, Ebbert L. Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1975;292:230-5.
 25. Siegel RS, Rae JL, Barth S et al. Platelet survival and turnover: important factors in predicting response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1989;30:206-12.
 26. Kernoff L, Blake K, Shackleton D. Influence of the amount of platelet bound IgG on platelet survival and site of sequestration in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1980;55:730-3.
 27. Bullem PJ, Segal GM, Stration JR, et al. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987;80:33-40.
 28. Branehog I, Kutti J, Ridell B, et al. The relation of thrombokines to bone marrow megakaryocytes in

- idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1975;45:551.
29. Baldulcci CL, Bertolino G, Noris P, et al. Defect of platelet aggregation and adhesion induced by autoantibodies against glycoprotein IIIa. *Thromb Haemost* 1992;68:208-13.
30. The American Society of Hematology ITP Practice Panel. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;26:319-26.
31. Wanachiwawawin W, Visudhiphan S, Piankijagum A, Vatanavicharn S. Serious complications following treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 1988;64:426-30.
32. McMillass R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-14.
33. Anderson JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;130:1560-4.
34. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practical guideline developed by eroplicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
35. Wanachiwanawin W, Piankijagum A, Sinhavananda K, et al. Emergency splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1989;149:217-9.
36. Najean Y, Ardsillou N, Dresch C, et al. The platelet destruction site in thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1967;13:409-26.
37. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997;336:1495-8.
38. Calverley DC, Jones GW, Kelton JG. Splenic radiation for corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1992;116:977-81.
39. Miyazaki M, Itoh H, Kaiho T, et al. Partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Radiol* 1994;163:123-6.
40. Curtic GM, Moritz D. The surgical significance of the accessory spleen. *Ann Surg* 1946;123:276-98.
41. Scaradarou A, Bussel JB. Clinical experience with anti-D in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1998;35:52-7.
42. Srichaikul T, Boonpucknarig S, Ancharit N, et al. Chronic immunologic thrombocytopenic purpura: Results of cyclophosphamide therapy before splenectomy. *Arch Intern Med* 1980;140:636-8.
43. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : A report of 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8.
44. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85:351-8.
45. Kelton JG, McDonald JWD, Barr RM, et al. The reversible binding of vinblastine to platelets: Implication for therapy. *Blood* 1981;57:431-6.
46. Jackson CW, Edwards CC. Evidence that stimulation of megakaryopoiesis by low dose vincristine results from an effect on platelets. *Br J Haematol* 1977;36:97-105.
47. Ahn GS, Harrington WJ, Simon SR, et al. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;308:1396-9.
48. Mcverry BA, Auger M, Bellingham AJ. The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985;61:145-8.
49. Flores A, Larles J, Junca J, et al. Danazol therapy in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1990;45:109-10.
50. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, et al. combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993;328:1226-9.
51. Matsumura O, Kawashima Y, Kato S, et al. Therapeutic effect of cyclosporine in thrombocytopenia associated with autoimmune disease. *Transplant Proc* 1988;20:317-22.
52. Emilia G, Messori C, Longo G, et al. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*

- 1996;93:341-4.
53. Strother SV, Suckerman KS, Lo Buglio AF. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1984;144:2198-2000.
54. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Daprone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1997;97:336-9.
55. Hernandez F, Linares M, Colomina P, et al. Daprone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1995;90:473-5.
56. Snyder HW Jr, Cochran SK, Balint JP Jr, et al. Experience with Protein A-immunoadsorption in treatment resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:2237-45.