

ความชุกและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ในโรงพยาบาลชลบุรี

อภิชา รัตนสุข พ.บ.*, สิทธิกร ศรีวรภัทรกุล พ.บ.**

บทคัดย่อ

ที่มา: โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (Immune thrombocytopenia, ITP) นิยามโดยระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า 100,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ของเกล็ดเลือดต่ำ ยาสเตียรอยด์เป็นยาขนานแรกที่ใช้ในการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยร้อยละ 20-30 ที่ไม่ตอบสนองซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาอื่นและต้องรับการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดต่อไป

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาหาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วย ITP อายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโลหิตวิทยาหรือหอผู้ป่วยอายุรกรรมในโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2565 และได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เป็นยาขนานแรก จำนวน 168 คน โดยเก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกและผลตรวจปริมาณเกล็ดเลือดเมื่อแรกวินิจฉัยและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ที่ 4 สัปดาห์ ผลตรวจเลือด HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, ANA และระดับการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ (Response status) ที่ 4 สัปดาห์ การศึกษานี้หาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ด้วยวิธี Risk difference regression analysis

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 168 คน พบผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ทั้งหมด 25 คน (ร้อยละ 14.88) ค่าอายุเฉลี่ย 38 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate analysis พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรง [adjusted risk difference 0.14, $p < 0.01$] การตรวจพบ HBsAg [adjusted risk difference -0.21, $p < 0.01$] และการตรวจพบ ANA [adjusted risk difference -0.11, $p = 0.04$] มีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ในโรงพยาบาลชลบุรีคือ ร้อยละ 14.88 และพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรง การตรวจพบ HBsAg และการตรวจพบ ANA ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

คำสำคัญ: โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน, สเตียรอยด์

Prevalence and Clinical Characteristics of Steroid Non-Responsive Immune Thrombocytopenia Patients in Chonburi Hospital

Apichaya Ratanasook M.D.*, Sittikorn Srivorrapatarakul M.D.**

Abstract

Background: Immune Thrombocytopenia (ITP) is defined as platelet count $< 100,000$ cells per microliter in the absence of other causes of thrombocytopenia. Steroids remain the first-line therapy for ITP. The majority of patients respond to steroid therapy. However, 20-30% of the patients fail to respond and require alternative therapy with close monitoring of treatment.

Objectives: This study aimed to investigate the prevalence and factors associated with non-response to steroid treatment.

* หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

* หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

* Division of Hematology, Department of Medicine, Chonburi Hospital

* Division of Rheumatology, Department of Medicine, Chonburi Hospital

Methods: This study was a retrospective cohort study including ITP patients aged ≥ 15 years, who were treated with steroids as first-line treatment at hematology clinic or internal medicine inpatient ward at Chonburi hospital between 1 January 2017 and 31 December 2022. Data collection included age, gender, underlying disease, severity of bleeding and platelet count at time of diagnosis and after 4 weeks of treatment. Blood test results for HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, ANA and the response status to steroids after 4 weeks were recorded. The study aimed to identify the factors associated with non-response to steroid treatment using Risk difference regression analysis.

Results: Of 168 ITP patients, 25 (14.88%) were non-responsive to steroid treatment. The mean age was 38 years. The majority of patients (73.8%) were female. From the multivariate analysis, we demonstrated that patients without bleeding or with non-severe bleeding at time of diagnosis [adjusted risk difference 0.14, $p < 0.01$], positive HBsAg [adjusted risk difference -0.21, $p < 0.01$] and positive ANA patients [adjusted risk difference -0.11, $p = 0.04$] were associated with non-response to steroid treatment.

Conclusion: The prevalence of steroid non-responsive ITP patients in Chonburi Hospital was 14.88%. Patients without bleeding or with non-severe bleeding at time of diagnosis, positive HBsAg and positive ANA patients were associated with non-response to steroid treatment, however further study is needed to determine the association.

Keywords : Immune thrombocytopenia, ITP, Steroids

บทนำ

โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน หรือ Immune thrombocytopenia (ITP) เป็นโรคเกล็ดเลือดต่ำที่เป็นภายหลัง เกิดจากความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยร่างกายมีการสร้างภูมิคุ้มกันที่เรียกว่าแอนติบอดีต่อผนังเกล็ดเลือดของตนเอง (autoantibody) ซึ่งมีบทบาททำให้เกล็ดเลือดถูกจับทำลายเพิ่มขึ้นที่ม้าม อีกทั้งแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดดังกล่าวยังรบกวนการสร้างเกล็ดเลือดของ megakaryocyte โดยแอนติบอดีสามารถจับกับแอนติเจนบนผิว megakaryocyte และ proplatelet ได้ ทำให้การสร้างเกล็ดเลือดในไขกระดูกไม่มากเพียงพอต่อเกล็ดเลือดที่ถูกทำลาย สาเหตุที่มีการสร้างแอนติบอดีใน ITP ส่วนใหญ่ไม่ทราบชัดเจน (primary ITP) หรืออาจพบสาเหตุหรือโรคร่วม (secondary ITP) อาทิ Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Antiphospholipid Syndrome (APS), Human immunodeficiency virus (HIV) infection, Hepatitis C virus (HCV) infection เป็นต้น¹⁻²

การวินิจฉัยโรค ITP ประกอบด้วยระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า 100,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และต้องไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ของเกล็ดเลือดต่ำ โดยผู้ป่วย ITP อาจตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียว หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติร่วมด้วยได้ ซึ่งความรุนแรงของอาการเลือดออกสัมพันธ์กับปริมาณเกล็ดเลือด เช่น เลือดออกบริเวณเยื่อผิวหนัง เลือดกำเดาไหล เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือเลือดออกในสมอง เป็นต้น^{3,8-9,12,16}

แนวทางการรักษาผู้ป่วย ITP เริ่มรักษาเมื่อผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ยาที่ใช้ในการรักษาได้แก่ ยาสเตียรอยด์ Intravenous Immunoglobulin (IVIg) ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน ยากระตุ้นตัวรับ Thrombopoietin receptor ยาด้านแอนติบอดีต่อ CD20 หรือ การตัดม้าม เป็นต้น^{3,8-9,12,16,22}

ยาสเตียรอยด์เป็นยาขนานแรกที่ใช้ในการรักษาได้แก่ยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) หรือยาเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) โดยขนาดของยา prednisolone ที่ใช้คือ

0.5-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และขนาดของยา dexamethasone คือ 40 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 วัน⁹ จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ร้อยละ 70 อย่างไรก็ตาม พบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-30 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ (Steroid non-responsive ITP) จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาอื่น ซึ่งมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงขึ้น^{4-5,15,17-19} อีกทั้งต้องได้รับการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงสนใจศึกษากลุ่มผู้ป่วย ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

ความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทยอยู่ที่ร้อยละ 17-33^{4,20} ซึ่งยังไม่มีรายงานการศึกษาความชุกดังกล่าวในโรงพยาบาลทางเขตภาคตะวันออก อีกทั้งโรงพยาบาลชลบุรี จัดเป็นโรงพยาบาลศูนย์ตติยภูมิที่รับการส่งต่อผู้ป่วยจำนวนมาก หากทราบความชุกในโรงพยาบาลชลบุรี จะเป็นประโยชน์ในการเฝ้าระวังและติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดต่อไป นอกจากนี้จากการทบทวนวรรณกรรมพบมีรายงานปัจจัยที่มีแนวโน้มสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ปัจจัยนั้นได้แก่ เพศหญิง^{11,20} ปริมาณเกล็ดเลือดขณะได้รับการวินิจฉัยน้อยกว่า 20,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร¹¹ การตรวจพบ Hepatitis B surface antigen (HBsAg)²⁰ และ Antinuclear antibody (ANA)^{24,26} อย่างไรก็ตามจำนวนการศึกษาดังกล่าวนั้นยังน้อย และผลสรุปการศึกษาเรื่องปัจจัยสัมพันธ์ยังไม่ชัดเจน^{10-11,14,20} หากทราบถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ จะเป็นประโยชน์ในการช่วยทำนายกลุ่มผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่มีโอกาสไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ได้ในอนาคต จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาหาความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในโรงพยาบาลชลบุรี

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในโรงพยาบาลชลบุรี

2. เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

3. เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัย Retrospective cohort study โดยได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์โรงพยาบาลชลบุรี เลขที่โครงการ 100/65/S/h3 วันที่ 11 มกราคม 2566

ประชากรและแหล่งข้อมูล

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน ตามเกณฑ์ของ American Society of Hematology¹⁶ โดยเข้ารับการรักษาที่คลินิกโลหิตวิทยาหรือหอผู้ป่วยอายุรกรรมในโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2565 และได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เป็นยานานแรก

แหล่งข้อมูล คือ ข้อมูลจากเวชระเบียนจาก Electronic database ค้นหาโดยใช้รหัสจำแนกโรค (ICD-10) ของโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน คือรหัส ICD-10 "D 693"

จากนั้นจึงคัดเลือกข้อมูลว่าเข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria) เกณฑ์มีดังนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน ตามเกณฑ์ของ American Society of Hematology¹⁶
2. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
3. เข้ารับการรักษาที่คลินิกโลหิตวิทยาหรือหอผู้ป่วยอายุรกรรมในโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2565
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เป็นยานานแรก

หากมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) จะถูกคัดออก เกณฑ์มีดังนี้

1. ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาไม่ต่อเนื่องหรือน้อยกว่า 4 สัปดาห์หลังได้รับการวินิจฉัย
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติการบันทึกการรักษาว่ารับประทานยาสเตียรอยด์ไม่สม่ำเสมอ
3. ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส HIV ที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส

การรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

รวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยและเก็บข้อมูลดังนี้ ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกเมื่อแรกวินิจฉัยและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ที่ 4 สัปดาห์ ผลตรวจปริมาณเกล็ดเลือดเมื่อแรกวินิจฉัย ผลตรวจเลือด HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, ANA และระดับการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ที่ 4 สัปดาห์

การนิยามปฏิบัติการ (Operational definition)

1. **ผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (Immune thrombocytopenia)** วินิจฉัยตามเกณฑ์ของ American Society of Hematology¹⁶

2. **เกณฑ์ประเมินระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก**¹⁶

2.1 **ระดับที่ 1** มีเลือดออกเล็กน้อย มี petechiae น้อยกว่า 100 จุดหรือจ้ำเลือดขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร น้อยกว่า 5 ตำแหน่ง และไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่าง ๆ

2.2 **ระดับที่ 2** มีเลือดออกเล็กน้อย มี petechiae มากกว่า 100 จุดหรือจ้ำเลือดขนาดใหญ่กว่า 3 เซนติเมตร มากกว่า 5 ตำแหน่ง และไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่าง ๆ

2.3 **ระดับที่ 3** มีเลือดออกปานกลาง โดยพบเลือดออกในเยื่อต่าง ๆ ชัดเจน หรือเลือดออกนั้นรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน

2.4 **ระดับที่ 4** มีเลือดออกรุนแรงตามเยื่อต่าง ๆ หรือสงสัยมีภาวะเลือดออกในอวัยวะภายใน

2.5 ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (Non-severe bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกระดับที่ 1 และ 2

3. **เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาโรคของผู้ป่วย ITP**¹⁶

3.1 **Complete response (CR)** หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร โดยตรวจเลือด 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 7 วัน และไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ

3.2 **Response (R)** หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรและมีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าโดยตรวจเลือด 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 7 วัน และไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ

3.3 **No response (NR)** หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 2 เท่า โดยตรวจเลือด 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 1 วัน หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ

4. **ระยะเวลาประเมินการตอบสนอง (Timing of response)**⁸

4.1 **Early response** หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าที่ 1 สัปดาห์

4.2 **Initial response** หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือด

มากกว่าหรือเท่ากับ 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าที่ 4 สัปดาห์

4.3 **Durable response** หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าที่ 24 สัปดาห์

5. **เกณฑ์ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ (Responder)** คือรวมทั้งกลุ่ม Complete Response (CR) และกลุ่ม Response (R) ที่ 4 สัปดาห์

6. **ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ (Non-responder)** คือ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ (No response) หลังเริ่มการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ที่ 4 สัปดาห์

7. **การรับประทานยาสเตียรอยด์ไม่สม่ำเสมอ (Poor compliance)** คือ การมีประวัติการบันทึกการรักษาว่าผู้ป่วยรับประทานยาสเตียรอยด์ไม่สม่ำเสมอ โดยหากไม่บันทึกดังกล่าว จะถือว่าผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอ (good compliance)

8. **Antinuclear antibody (ANA) positive** หมายถึง ANA titer มากกว่า 1:80 ขึ้นไป

สถิติ การวิเคราะห์ข้อมูลและการคำนวณขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในโรงพยาบาลชลบุรี ซึ่งในโรงพยาบาลชลบุรีมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 ถึง 2565 ทั้งหมด 464 คน จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ เท่ากับร้อยละ 17.98⁴ ดังนั้น สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมคือ การประมาณค่าสัดส่วนของประชากร กรณีที่ทราบขนาดประชากร (Estimating proportion of one group) โดยกำหนดความผิดพลาดที่ยอมรับได้คิดเป็นร้อยละ 5 ของอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้เท่ากับร้อยละ 5 และกำหนดค่ามาตรฐานตามตาราง Z เท่ากับ 1.96 เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 โดยประชากรทั้งหมดในกลุ่มที่ต้องการศึกษาคือ 464 คน ตามการคำนวณขนาดตัวอย่าง ดังต่อไปนี้

$$n = \frac{N(Z^2 \alpha/2) (P)(1-P)}{d^2(N-1) + (Z^2 \alpha/2) (P)(1-P)}$$

$$n = 152$$

จากการคำนวณ พบว่าในการศึกษาครั้งนี้ใช้ขนาดตัวอย่างไม่น้อยกว่า 152 คน โดยเก็บเพิ่มเพื่อข้อมูลสูญหายร้อยละ 10 ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้อย่างน้อย 168 คน

หากเป็นการบรรยายข้อมูลจะใช้สถิติเชิงพรรณนา โดย ตัวแปรเชิงคุณภาพเช่น เพศ เป็นข้อมูลแจกแจง นำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณ เช่น อายุ

เป็นข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอด้วย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอด้วย ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด-สูงสุด โดยความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในโรงพยาบาลชลบุรี รายงานเป็นร้อยละ

หากเป็นการเปรียบเทียบข้อมูลจะใช้สถิติเชิงอนุมาน หากเป็นข้อมูลแจกแจง เช่น เพศ โรคประจำตัว เป็นต้น จะใช้สถิติ chi-square หรือ fisher's exact test ตามความเหมาะสม แต่หากเป็นข้อมูลต่อเนื่อง จะใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสม

วิเคราะห์ห่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (Steroid non-responsive ITP) โดยกำหนดให้กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ เป็นตัวแปรตามโดยใช้วิธี Risk difference regression analysis หากไม่สามารถวิเคราะห์ผลได้ จะ adjust เป็น Risk difference regression analysis with Gaussian working model แทนหากพบว่า มีปัจจัยใดจาก univariate analysis ที่มีค่า p -value < 0.2 จะนำไปวิเคราะห์ multivariate analysis ต่อไป โดยปัจจัยที่ต้องการศึกษาเป็นตัวแปรต้นซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาท่อนหน้า^{11,20,24,26} ได้แก่ เพศหญิง ปริมาณเกล็ดเลือดขณะแรกวินิจฉัยน้อยกว่า 20,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร การตรวจพบ HBsAg, Anti-HCV และ ANA นอกจากนี้ผู้วิจัยสนใจศึกษาระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกแรกวินิจฉัยว่ามีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์หรือไม่ เนื่องจากการสังเกตในเวชปฏิบัติของผู้วิจัยมักพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงแรกวินิจฉัย มักมีการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ที่ไม่ดีมากนัก โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ p -value < 0.05 ข้อมูลสูญหาย (Missing data) ทางผู้วิจัยจะไม่นำมาวิเคราะห์เพิ่ม

ข้อมูลการศึกษานี้วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม STATA software version 14.2

ผลการศึกษา

การสำรวจข้อมูลจาก Electronic database พบผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน ทั้งหมด 175 คน มีผู้ป่วย 2 คนที่ไม่เข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าเนื่องจากมีอายุน้อยกว่า 15 ปี และผู้ป่วย 5 คนเข้าเกณฑ์คัดออกเนื่องจากผู้ป่วยมาติดตามการรักษาไม่ต่อเนื่อง สรุปผู้ป่วยที่เข้าการศึกษานี้ทั้งหมด 168 คน พบผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ทั้งหมด 25 คน (ร้อยละ 14.88) ค่าอายุเฉลี่ย 38 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 73.8 มีค่าเกล็ดเลือดมัธยฐานแรกวินิจฉัยเท่ากับ 9,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร [Median (IQR), 9,000 (4,500, 17,000)] และที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา พบค่าเกล็ดเลือดมัธยฐานเท่ากับ

128,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร [Median (IQR), 128,000 (48,000, 232,000)] ดังตารางที่ 1

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ที่ 4 สัปดาห์มีค่าเกล็ดเลือดน้อยกว่า [Median (IQR), 13,000 (8000, 21000) และ 152,000 (70,000, 246,000), $p <$

0.01] มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกน้อยกว่า [ร้อยละ 80 และร้อยละ 100, $p < 0.01$] มีสัดส่วนผล anti-HIV เป็นลบ น้อยกว่า [ร้อยละ 76 และร้อยละ 91.6, $p < 0.01$] เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ตามลำดับ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

Attribute	Overall (N=168)	Initial Response to steroid		P-value
		Non-responder (N=25)	Responder (N=143)	
Age, years, mean \pm SD	38.1 \pm 16.8	39.8 \pm 15.3	37.8 \pm 17.1	0.59 ^p
Sex, n (%)				
Female	124 (73.8)	18 (72)	106 (74.1)	0.81 ^c
At time of diagnosis				
Platelet count ($\times 10^9/L$), median(IQR)	9 (4.5, 17)	11(4, 18)	9 (5, 17)	0.35 ^a
Platelet count, n (%)				
< $20 \times 10^9/L$	143 (85.1)	20 (80)	123 (86)	0.54 ^c
$\geq 20 \times 10^9/L$	25 (14.9)	5 (20)	20 (13.9)	
Bleeding scale, n (%)				
no bleeding	37 (22)	8 (32)	29 (20.2)	0.42 ^d
grade I	39 (23.2)	5 (20)	34 (23.8)	
grade II	30 (17.9)	6 (24)	24 (16.8)	
grade III	42 (25)	5 (20)	37 (26)	
grade IV	20 (11.9)	1 (4)	19 (13.2)	
At 4th week post treatment				
Platelet count($\times 10^9/L$), median (IQR)	128 (48, 232)	13 (8, 21)	152 (70, 246)	<0.01 ^a
Bleeding scale, n (%)				
no bleeding	163 (97)	20 (80)	143 (100)	<0.01 ^d
grade I	3 (1.8)	3 (12)	0	
grade II	1 (0.6)	1 (4)	0	
grade III	0	0	0	
grade IV	1 (0.6)	1 (4)	0	
Treatment response, n (%)				
Complete response	91 (54.1)	0	91 (63.6)	<0.01 ^d
Response	52 (31)	0	52 (36.4)	
No response	25 (14.9)	25 (100)	0	
Underlying disease, n (%)				
SLE	11 (6.5)	0	11 (7.7)	0.08 ^d
APS	0	0	0	0.37 ^d
Lymphoma	1 (0.6)	1 (4)	0	0.14 ^d
Solid cancer	2 (1.2)	0	2 (1.4)	1.0 ^d
Others	54 (32.1)	9 (36)	45 (31.4)	0.64 ^d
None	100 (59.6)	15 (60)	85 (59.5)	1.0 ^d

Attribute	Overall (N=168)	Initial Response to steroid		P-value
		Non-responder (N=25)	Responder (N=143)	
HBsAg , n (%)				
Positive	4 (2.4)	0	4 (2.8)	0.4 ^{c*}
Negative	155 (92.2)	23 (92)	132 (92.3)	
Missing data	9 (5.4)	2 (8)	7 (4.9)	
Anti-HCV, n (%)				
Positive	6 (3.6)	2 (8)	4 (2.8)	0.2 ^{c*}
Negative	156 (92.8)	21 (84)	135 (94.4)	
Missing data	6 (3.6)	2 (8)	4 (2.8)	
Anti-HIV , n (%)				
Positive	14 (8.3)	6 (24)	8 (5.6)	<0.01 ^{c*}
Negative	150 (89.3)	19 (76)	131 (91.6)	
Missing data	4 (2.4)	0	4 (2.8)	
ANA , n (%)				
Positive	60 (35.7)	5 (20)	55 (38.5)	0.19 ^{c*}
Negative	70 (41.7)	12 (48)	58 (40.6)	
Missing data	38 (22.6)	8 (32)	30 (20.9)	

Data was presented as number (percent), mean (standard deviation, SD), median (Interquartile range, 25th- 75th, IQR). A p-value < 0.05 indicated statistical significance; ^aMann-Whitney U-test; ^bUnpaired t-test (equal variate was assumed); ^cFisher’s exact test; ^dchi-square test. *analyse without missing data. **Abbreviation:** SLE, systemic lupus erythematosus; APS, antiphospholipid syndrome; ANA, antinuclear antibody; HBsAg, Hepatitis B surface antigen; Anti-HCV, Anti-Hepatitis C virus; Anti-HIV, Anti- human immunodeficiency virus.

จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ univariate analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์นั้น ได้ผลพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแทรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรง การตรวจพบ HBsAg และการตรวจพบ ANA สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ (*p-value* < 0.2) เมื่อ

นำไปวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่าการที่คนไข้ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแทรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรงนั้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ร้อยละ 14 ในขณะที่ การตรวจพบ ANA และการตรวจพบ HBsAg นั้นลดการไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ ร้อยละ 11 และร้อยละ 21 ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

Attribute	Univariate analysis*			Multivariate analysis**		
	Risk difference	P-value	95%CI	Risk difference	P-value	95%CI
Female	-0.01	0.83	-0.14 - 0.11			
Platelet < 20 x 10 ⁹ /L (at time of diagnosis)	-0.06	0.48	-0.23 - 0.11			
No bleeding and non-severe bleeding (at time of diagnosis)	0.08	0.12	-0.02 - 0.18	0.14	<0.01	0.04 - 0.25
Positive ANA (at time of diagnosis)	-0.08	0.12	-0.21 - 0.02	-0.11	0.04	-0.22 - 0.01
Positive HBsAg	-0.15	<0.01	-0.21 - (-0.09)	-0.21	<0.01	-0.34 - 0.09
Positive anti-HCV	0.19	0.3	-0.18 - 0.58			

*Risk difference regression, **Risk difference regression with Gaussian working model

Abbreviation: ANA, antinuclear antibody; HBsAg, Hepatitis B surface antigen; Anti-HCV, Anti-Hepatitis C virus; 95%CI, 95% confidence interval. A p-value < 0.05 indicated statistical significance

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในโรงพยาบาลชลบุรีคือร้อยละ 14.88 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้^{4,21} ที่ร้อยละ 17.98 แต่น้อยกว่าผลการศึกษาในต่างประเทศ¹¹ ซึ่งรายงานความชุกที่ร้อยละ 57.8 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 38 ปี สอดคล้องกับผลการศึกษาในประเทศไทย^{4,21} ที่พบอายุเฉลี่ยเท่ากับ 40 ปี แต่น้อยกว่าผลการศึกษาในต่างประเทศ^{6-7,22} ที่มีอายุเฉลี่ยมากกว่า 50 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ^{4,6-7,20-21} และมีค่าเกล็ดเลือดแรกวินิจฉัยน้อยกว่า 20,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ^{11,20} อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่แรกวินิจฉัยมีภาวะเลือดออกรุนแรงเล็กน้อยหรือไม่มีภาวะเลือดออก (ร้อยละ 63) ใกล้เคียงกับผลการศึกษาก่อนหน้าทั้งในประเทศไทย^{4,21} การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ตรวจพบ ANA ร้อยละ 36 สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าที่ร้อยละ 15-41^{20,24-26,28} ซึ่งการตรวจพบ ANA ในผู้ป่วย ITP พบว่าเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรค Autoimmune disease อาทิ SLE เป็นต้น^{25,27-28}

จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate analysis เกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์นั้นพบว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรง การตรวจพบ HBsAg และการตรวจพบ ANA สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมก่อนหน้าทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ พบมีรายงานปัจจัยการตรวจพบ HBsAg²⁰ และ ANA^{24,26} ว่ามีแนวโน้มสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เช่นกัน โดยการศึกษาพบว่า การตรวจพบ ANA และการตรวจพบ HBsAg นั้นลดการไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ ร้อยละ 11 และร้อยละ 21 ตามลำดับ ซึ่งผลดังกล่าวแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าของ Abbasi S และคณะ²⁴ ที่รายงานการตรวจพบ ANA ลดโอกาสการเข้าถึง complete response แต่การศึกษานี้เป็น pilot study ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อย

อีกทั้งวัดผลการตอบสนองที่ 6 เดือน ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลการรักษาได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ezzat LA และคณะ²⁶ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ANA titer กับการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณ ANA titer สูง (ANA titer \geq 1:160) มีแนวโน้มไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ที่ 2 สัปดาห์ แต่จากรายงานของ Munawar Ali R และคณะ²⁵ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ ANA และการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ที่ 3 และ 6 เดือน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ อย่างไรก็ตามการศึกษาของผู้วิจัยไม่ได้ศึกษาปริมาณ ANA titer และวัดการตอบสนองการรักษาที่ 4 สัปดาห์ จึงไม่สามารถเปรียบเทียบได้ นอกจากนี้ การศึกษาก่อนหน้าของ Srichot J และคณะ²⁰ รายงานผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBsAg ว่ามีแนวโน้มที่จะไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่พบว่าคนที่คนไข้ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรง นั้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ร้อยละ 14

ข้อเด่นของการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่สำรวจความสัมพันธ์ระหว่างระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องด้วยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้มีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจเลือด HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, ANA อย่างครบถ้วน หรือมีข้อมูลสูญหาย ซึ่งทางผู้วิจัยไม่ได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทำให้ผลการศึกษาไม่ได้สะท้อนถึงผลที่แท้จริง

สรุป

ความชุกของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ในโรงพยาบาลชลบุรี คิดเป็นร้อยละ 14.88 และ พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรง การตรวจพบ HBsAg และการตรวจพบ ANA ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ข้อเสนอแนะในการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. นำข้อมูลการศึกษาที่ได้ เรื่องอาการเลือดออกทางคลินิก การตรวจพบ HBsAg การตรวจพบ ANA มาใช้วางแผนทางการรักษาและติดตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ของผู้ป่วย โดยทำให้แพทย์ผู้รักษาเฝ้าระวังว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกแรกวินิจฉัยที่ไม่รุนแรงนั้นอาจมีแนวโน้มไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์และสามารถวางแผนทางการรักษาด้วยยาขนานอื่นรวมทั้งวางแผนติดตามการตอบสนองต่อการรักษาอย่างใกล้ชิดต่อไป

ข้อเสนอแนะในการทำงานวิจัยครั้งถัดไป

1. ทำวิจัยในรูปแบบ prospective cohort study เพื่อสามารถเก็บข้อมูลปัจจัยที่สนใจได้อย่างครบถ้วน โดยศึกษาปัจจัยอื่น ๆ เพิ่มเติมได้แก่ ระดับ ANA titer, ชนิดของยาสเตียรอยด์ (Dexamethsone และ prednisolone) รวมถึงขนาดของยาสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย เป็นต้น

2. ศึกษาระดับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่น (second line therapy) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ อาทิ ยาเคมีคุ้มกัน ยากกระตุ้นตัวรับ Thrombopoietin receptor ยาต้านแอนติบอดีต่อ CD20 หรือ การตัดม้าม เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์สิทธิกร ศรีวรภัทรกุล อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี ที่ช่วยให้คำแนะนำงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombo-cytopenia. *Int J Hematol.* 2013;98:24-33.
2. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27:495-520.
3. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhne T, et al. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018;41(suppl 5):1-30.

4. Teawtrakul N, Sirijerachai C, Chansung K. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults at Srinagarind Hospital: 9 years review. *Srinagarind Med J.* 2012;27(1):43-8.
5. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2377-83.
6. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitra-ni-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009;83:83-9.
7. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999;94:909-13.
8. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. [published correction appears in *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4:252] *Blood Adv.* 2019;3:3829-66.
9. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3780-817.
10. Andrès E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumariou A, Maloisel F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs Aging.* 2003;20:841-6.
11. Syed NN, Adil SN, Sajid R, Usman M, Moiz B, Kakepoto GN, Khurshid M. Chronic ITP: analysis of various factors at presentation which predict failure to first line treatment and their response to second line therapy. *J Pak Med Assoc.* 2007;57(3):126-9.

12. Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica*. 1993;78(6 Suppl 2):29-34.
13. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85(3):174-80.
14. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*. 2016;101(9):1039-45.
15. Han JJ, Baek SK, Lee JJ, Kim SY, Cho KS, Yoon HJ. Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. *Korean J Hematol*. 2010;45(3):197-204.
16. 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(11):2386-93.
17. Din B, Wang X, Shi Y, Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta Haematol*. 2015;133:124-8.
18. Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1213-21.
19. Cuker A, Liebman HA. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: cause for concern. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:e12592.
20. Srichot J, Boonsirichan R. Prevalence of steroid non-responsive immune thrombocytopenia patient in Vajira Hospital. *Vajira Medical Journal*. 2017;61(3):207-14.
21. Makrusi N, Phukiat N. Steroid responsiveness in adults with primary immune thrombocytopenia: a single center study. *J Med Asso Thai*. 2017;100:S69-77.
22. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, Provan D, Grotzinger K, Thompson G. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia - a European perspective. *Eur J Haematol*. 2010;84:160-8.
23. Jutiamornlerd S, Uaprasert N, Rojnuckarin P. Good prognosis of adult immune thrombocytopenia in a provincial hospital. *J Hematol Transfus Med*. 2023;33:287-93.
24. Abbasi S, Milhem M, Zaru L. A positive antinuclear antibody test predicts for a poor response to initial steroid therapy in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2008;87:459-62.
25. Munawar Ali R, Zafar S, Abid M, Javed Butt A, Ali MS, Borhany M. Frequency and clinical significance of antinuclear antibody positivity in immune thrombocytopenia in adults. *Plasmatology*. 2023;17:1-6.
26. Ezzat LA, Ezzat HM. The effect of antinuclear antibody positivity on immune thrombocytopenic purpura and its clinical course. *J Hematol Blood Transfus Disord*. 2017;4:015.

27. Liu Y, Chen S, Yang G, Wang B, Lan J, Dai F, et al. ANA-positive primary immune thrombocytopaenia: a different clinical entity with increased risk of connective tissue diseases. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000523.
 28. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol.* 2017;92(6):493–500.
-